UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

# RINOSSINUSITE CRÔNICA: ESTUDO MICOLÓGICO DE ESPÉCIMES REMOVIDOS CIRURGICAMENTE DOS SEIOS PARANASAIS DE 47 PACIENTES

GUILHERME LUÍS DA SILVA FRANCHE

ORIENTADOR: **Prof. Dr. Luís Carlos Severo**

" A apresentação desta tese é exigência do Curso de Pós-graduação em Medicina

Pneumologia, da Universidade Federal do Rio Grande do sul, para obtenção do Título de Doutor."

Porto Alegre, 2006

# Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

Franche, Guilherme Luís da Silva

Rinossinusite Crônica: Estudo micológico de espécimes Removidos cirurgicamente dos seios paranasais de 47 pacientes Guilherme Luís da Silva Franche; orient. Luís Carlos Severo – Porto Alegre, 2006 .

62 p.

Tese ( Doutorado ) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

1. Rinossinusite Crônica 2. Fungos 3. estudo controlado

A Deus, cuja sabedoria ilumina minha vida.
À Letícia, cujo amor, compreensão, amizade e carinho possibilitaram esta tese.
Às minhas filhas Luísa e Mariana que tanto amo e que tanto me ensinam.

## AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luís Carlos Severo, meu orientador, pela confiança e estímulos ao longo desta tese.

Ao bioquímico Flávio de Mattos Oliveira, pela disponibilidade na realização dos exames micológicos e pelas maravilhosas fotos.

À doutoranda Kátia de Souza Saleh , pela realização da análise estatística.

À Dra. Susana Fortes , pelo grande estímulo e apoio ao longo da realização desta tese.

Ao Professor Márcio Berillo , pelos momentos de descontração , que tanto me ajudaram no transcorrer desta tese.

À Professora Aracélis Mostardeiro Velasco Tabajara, pela revisão do português, pelo apoio e acima de tudo pelo grande carinho.

À Dra. Liane Esteves Daudt, pelo apoio nos momentos difíceis.

A todos os médicos residentes do Serviço de Otorrinolaringologia do Complexo Hospitalar da

Santa Casa de Porto Alegre, que, auxiliaram de alguma maneira, na realização desta pesquisa.

**SUMÁRIO**

**1 INTRODUÇÃO.....12**

**2 REVISÃO DA LITERATURA .....14**

3 **OBJETIVOS .....23**

3.1 Objetivo Geral ..... .23
3.2 Objetivos Específicos.....23

4 **MATERIAL E MÉTODOS .....24**
4.1 Delineamento .....24
4.1 Amostra .....24
4.2.1 Pacientes .....24
4.2.2 Tamanho da Amostra .....25
4.2.3 Aferição das Variáveis .....25
4.3 Análise dos Dados .....27
4.4 Aspectos Éticos .....28

5 **RESULTADOS .....29**

5.1 Caracterização da Amostra .....29
5.2 Cultura das espécimes removidas cirurgicamente.....30
5.3 Exame direto das espécimes removidas cirurgicamente.....33
4 Distribuição dos fungos nas culturas dos pacientes com RSC .....33

5.5 Olfato .....35
5.6 Asma .....35
7 Alergia a Ácido acetilsalicílico .....36
8 Eosinofilia .....36
5.9 História de hiposmia e cultura do material removido cirurgicamente .....36
5.10 História de asma e cultura do material removido cirurgicamente .....37
5.11 História de alergia a AAS e cultura do material removido cirurgicamente.....38
12 Presença de eosinofilia e cultura do material removido cirurgicamente .....38

**6 DISCUSSÃO .....40**

**7 CONCLUSÕES .....51**

**8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....52**

**9 ANEXO.....61**

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

TABELA 1 - Cultura das espécimes removidas cirurgicamente dos pacientes com RSC. .....30
TABELA 2 - Cultura das espécimes dos pacientes com RSC e controle. .....31
TABELA 3 - Cultura das espécimes dos pacientes com RSC com polipose nasossinusal e controle. .....31
TABELA 4 - Cultura das espécimes dos pacientes com RSC sem polipose nasossinusal e controle. .....32
TABELA 5 -Distribuição dos fungos nas espécimes removidas cirurgicamente dos pacientes com RSC. .....33
TABELA 6 - Distribuição dos fungos nas culturas positivas dos pacientes com RSC. .....34
TABELA 7 - Distribuição dos fungos nas culturas positivas dos pacientes com RSC sem polipose nasossinusal. .....34
TABELA 8 - Distribuição dos fungos nas culturas positivas dos pacientes com RSC com polipose nasossinusal. .....35

TABELA 9 - Hiposmia e cultura das espécimes removidas cirurgicamente. .....37
TABELA 10 - Asma e cultura das espécimes removidas cirurgicamente. .....37
TABELA 11 - Alergia a AAS e cultura das espécimes removidas cirurgicamente. .....38
TABELA 12 - Eosinofilia e cultura das espécimes removidas cirurgicamente. .....39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|---|---|
| RSC | Rinossinusite Crônica |
| RSF | Rinossinusite Fúngica |
| RSFA | Rinossinusite Fúngica Alérgica |
| PCR | Reação da polimerase em cadeia |
| AAS | Ácido Acetilsalicílico |
| PN | Polipose nasossinusal |
| DNA | Ácido desoxirribonucléico |
| RAST | Teste radioalergoabsorvente |

**RESUMO**

Objetivo: Comparar a presença de fungos na mucosa dos seios paranasais de pacientes com e sem rinossinusite crônica.

Material e Métodos: Através de um estudo Tranversal, onde o desfecho foi a rinossinusite crônica e o fator em estudo a cultura para fungos, avaliou-se um amostra composta de 47 pacientes com rinossinusite crônica e um grupo controle com 28 pacientes. O material removido cirurgicamente dos seios paranasais foi avaliado através de exame direto e cultural.

Resultados: Dos 47 pacientes com rinossinusite crônica, 8 (17,1%) apresentaram cultura positiva para fungo. Houve diferença estatisticamente significativa em relação a positividade das culturas entre o grupo com rinossinusite

crônica e o grupo controle (p=0,002) e o grupo com rinossinusite crônica sem polipose nasossinusal e o grupo controle (p=0,004). Não houve, entretanto, diferença entre o grupo com rinossinusite crônica com polipose nasossinusal e o grupo controle (p=0,227). O gênero *Aspergillus* foi o fungo mais encontrado nas culturas positivas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a positividade das culturas e a presença de asma, intolerância a àcido acetilsalicílico, hiposmia e eosinofilia.

Conclusões: Apesar de apenas 17,1% das culturas apresentarem positividade para fungo, os mesmos foram mais freqüentes nos pacientes com rinossinusite crônica. Isto evidencia, que, em alguns pacientes, possa existir associação entre fungo e rinossinusite crônica.

**ABSTRACT**

Objective: To compare the presence of fungi in the sinus mucosa of patients with and without chronic rhinosinusitis.
Study design and setting: Cross-sectional study using conventional culture to detect fungi in the sinus mucosa. Surgical sinus mucosa samples were collected from 47 patients with chronic rhinosinusitis and 28 control subjects.
Results: Fungi were detected in 17,1% of subjects with chronic rhinosinusitis and in none of the control subjects using conventional culture (p=0,002). There was statistically significant difference in the prevalence of fungi in the normal volunteers and patients with chronic rhinosinusitis without polyposis (p=0,004). There was no statistically significant difference in the prevalence of fungi in the normal volunteers and patients with chronic rhinosinusitis with polyposis (p=0,227). This study showed

a predominance of *Aspergillus sp* from sinus mucosa sampling.There was no statistically significant difference in the prevalence of asthma, eosinophilia, acetilsalicilic intolerance and hiposmia and positive culture.
Conclusion: Although 17,1% of the culture was positive for fungi, the same was more frequent in the patient with chronic rhinosinusitis. Fungi is probably important in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis.



## 1 INTRODUÇÃO

Os fungos estão presentes na maior parte dos ecossistemas, existindo mais de 20.000 espécies já identificadas (1).

Nas últimas décadas, têm-se observado um aumento significativo na incidência de micoses do nariz e das cavidades paranasais. Este aumento é devido, provavelmente , ao aprimoramento dos métodos diagnósticos e a uma maior incidência de condições que predispõem as infecções fúngicas, como diabete, terapias imunossupressoras, radioterapia, quimioterapia, uso indiscriminado de antibióticos e corticóides por tempo

prolongado e imunodeficiências como a síndrome da imunodeficiência adquirida. Desde uma candidíase até uma mortal aspergilose, as micoses estão freqüentemente presentes em todos os níveis da prática médica diária (1,2).

Entretanto, apesar desses fatores, observa-se que as infecções fúngicas dos seios paranasais ocorrem mais comumente em indivíduos sadios. Esta observação sugere que a presença de causas locais deva influenciar no desenvolvimento destas infecções (2).



A Rinossinusite Fúngica (RSF) apesar de ser pouco freqüente, é uma doença que produz significativa morbidade, podendo levar à morte. Seus sintomas são facilmente sobrepostos a outras doenças, sendo difícil o reconhecimento pelo médico e, portanto, seu diagnóstico.

A avaliação e o manejo destes pacientes pode requerer a participação de vários especialistas, incluíndo otorrinolaringologista, infectologista, microbiologista e patologista, propiciando diagnóstico e tratamento adequados, prevenindo seqüelas permanentes e diminuindo a mortalidade.

O diagnóstico da RSF requer um alto grau de suspeição por parte do médico, pois a história clínica e o exame físico, por si sós, raramente são conclusivos (3).

A verdadeira incidência da RSF, especialmente da Rinossinusite Fúngica Alérgica (RSFA) entre os pacientes portadores de Rinossinusite Crônica ( RSC), permanece desconhecida (4).

Schell e colaboradores (5) consideram importante que a presença do fungo no meato médio ou no seio da face seja identificada para que posteriormente possamos responder à difícil diferenciação entre colonização e patogenicidade, e que os métodos laboratoriais a serem adotados sejam os mais simples possíveis, para se tornarem acessíveis à rotina médica diária.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

RSC é uma doença heterogênea e representa um grande problema de saúde pública. Apesar de várias evidências sobre a sua fisiopatologia descritas ao longo das duas últimas décadas, a exata etiologia e o mecanismo de sua persistência ainda são desconhecidos (6).

RSC é classificada como uma doença inflamatória da mucosa nasal e paranasal, que persiste e causa sintomas por mais de 3 meses, com espessamento

polipóide da mucosa ou formação de pólipos nasais como último estágio da inflamação crônica (7,8).

Estudos recentes indicam que a RSC é a doença crônica mais comum nos Estados Unidos, com 37 milhões de pacientes acometidos ( 14,13% da população). É mais comum do que artrite (12,47%), defeitos ortopédicos (12,14%) e hipertensão (11,44%) (9).

Não está estabelecido até o momento se a polipose nasossinusal (PN) é uma doença distinta da RSC de etiologia desconhecida ou se reflete um estágio avançado da mesma (10,11).



Polipose nasossinusal é encontrada em 0,5% a 1% da população adulta e em 0,1% das crianças. É uma inflamação crônica que acomete toda mucosa nasossinusal, podendo manifestar-se em estágios diferentes de comprometimento (11).

Não existe muita dúvida quanto à existência de uma forte associação entre rinossinusite e polipose nasossinusal. É grande o número de pacientes com pólipos nasais, que apresentam rinossinusite recorrente e ou crônica, e o inverso também é verdadeiro. Como exemplos podemos citar: pacientes portadores de

doenças sistêmicas como a fibrose cística, a asma, a síndrome de Kartagener , pacientes com intolerância ao ácido acetilsalicílico e a RSFA entre outros (11).

Analisar a questão do ponto de vista etiológico parece simples, mas na verdade, não é fácil. Principalmente devido à etiologia multifatorial não bem estabelecida de ambas variáveis: rinossinusite e polipose nasossinusal. Cabe a pergunta: Serão os pólipos nasais que ao obstruírem o meato médio e a ventilação dos seios paranasais que geram rinossinusite? Ou será a presença de uma infecção crônica a causa da formação dos pólipos nasossinusais? Existem evidências que suportam ambas teorias.



Os pólipos nasais podem ser classificados histologicamente em dois tipos: eosinofílicos e não eosinofílicos. Esta eosinofilia é confirmada pela presença de mais de 30% de eosinófilos dentre as células inflamatórias.

A importância desta classificação histológica está relacionada diretamente com as diversas doenças da mucosa respiratória que se manifestam por PN, permitindo um diagnóstico etiológico correto, o conhecimento da evolução natural de cada doença e a tentativa de tratamento diferenciado.

A RSF é referida na literatura médica há mais de dois séculos. Entretanto, somente nos últimos 25 anos vem recebendo a devida atenção, com o aumento da suspeição diagnóstica e a melhora das técnicas laboratoriais de detecção dos fungos. Sua classificação , baseada na relação imunológica entre o fungo e seu hospedeiro e no grau de invasão da mucosa, é importante para a escolha de um tratamento efetivo e para o estabelecimento do prognóstico. O conhecimento do tipo da flora fúngica, da sua prevalência, da apresentação sintomática, dos aspectos do exame físico e dos exames subsidiários em pacientes portadores de RSC permitirá um melhor entendimento da doença, alertando os médicos envolvidos com esses pacientes para o diagnóstico e tratamento adequados (1,12).



Vários autores sugerem a associação da cultura à análise histopatológica, para a classificação correta do tipo de RSF. Este exame irá informar se existem fungos, se estes invadem a mucosa ou se existem elementos característicos da mucina alérgica (13,14).

A RSF é classificada em Rinossinusite Fúngica Aguda Invasiva, Rinossinusite Fúngica Indolente, Bola Fúngica e RSFA (4,15).

A RSFA inicialmente foi denominada de Sinusite Alérgica por *Aspergillus* em 1983 por Katzenstein e colaboradores. Considerado então o único agente etiológico (16). Hoje são muitos os fungos identificados. Entretanto, o *Aspergillus* é ainda o fungo mais freqüentemente relacionado com a doença. A prevalência da RSFA está sujeita a variações geográficas e as taxas variam entre 1% e 20% dos pacientes com RSC (10,17,18).

Bent and Kuhn em 1993 (19) propuseram 5 critérios para o diagnóstico de RSFA:

- hipersensibilidade tipo I diagnosticada por história,teste cutâneo e ou RAST
- polipose nasossinusal
- Achados tomográficos consistentes de RSC
- Muco eosinofílico
- Histologia positiva para fungo



Em 1999, Ponikau e colaboradores sugeriram a substituição do termo Rinossinusite Fúngica Alérgica por Rinossinusite Fúngica Eosinofílica, pois acreditam que ainda não existam provas suficientes para afirmar que a etiologia deste tipo de RSF seja devido a uma reação de hipersensibilidade mediada por IgE (20).

A grande maioria dos pacientes com RSFA apresenta história de atopia, asma e presença de pólipos

nasais em torno de 75% a 100% dos casos. Não é incomum um paciente operado por PN ter o diagnóstico de RSFA no transoperatório (2).

Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de descrever a micologia da cavidade nasal humana (20,21,22,23).

Algumas pesquisas mostraram que os fungos estão presentes na cavidade nasal de pacientes com e sem RSC (21,21,24,25 ). Entretanto, se existe associação da presença de fungo na mucosa nasal com a presença do mesmo no interior do seio da face, ainda não está bem estabelecido (26).

Em um estudo com 210 pacientes, Ponikau e colaboradores observaram a presença de mais de 90% de culturas positivas para fungos nos lavados da cavidade nasal de indivíduos com RSC. Entretanto, encontraram número igual de positividade nas culturas dos pacientes controles (20).



Catten e colaboradores não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre a prevalência de fungos na secreção do nariz de indivíduos normais e pacientes com RSC, utilizando a técnica de reação de polimerase em cadeia (PCR) (21).

Dados estes, questionam a mera presença do fungo como agente etiológico no desenvolvimento da RSC.

Entretanto, em nenhum destes estudos houve a coleta de secreção diretamente da cavidade paranasal.

Estudo de Rao AK e colaboradores evidenciaram existir pequena relação entre a presença de fungo no nariz com a presença do mesmo no interior das cavidades paranasais (26).

A menos que exista secreção purulenta grosseira através dos óstios dos seios paranasais para obtenção de material para cultura, há usualmente pequena correlação entre a cultura das bactérias da secreção obtida do nariz e da nasofaringe com a do aspirado do seio maxilar (27).

Arruda e colaboradores, num estudo com 33 crianças, observaram pobre correlação entre a cultura do aspirado do seio maxilar com a do nariz e da nasofaringe, obtidas por esfregaço nasal (28).



Outros estudos, realizados por Erikan e Aslan e Orobello e colaboradores encontraram correlação das culturas nasais com a do aspirado do seio maxilar de 45% e 63% respectivamente (29,30).

Em 1989, Clement e colaboradores (31) questionaram se o método de colheita e o transporte até o laboratório poderiam influenciar os resultados da cultura.

Se por um lado coletar aleatoriamente secreção das fossas nasais não parece útil, evidências recentes sugerem haver correlação clara entre a cultura obtida endoscopicamente do meato médio com a do seio maxilar.

Orobello e colaboradores (30) num estudo em que compararam os resultados da cultura do meato médio com os da cultura dos seios maxilar e etmoidal de 39 crianças, verificaram uma correlação de 83% e 80%, respectivamente.

Gold e Tami (32) avaliando um grupo de 18 pacientes, em que compararam a cultura do aspirado do meato médio com a utilização do sistema de aspiração *Juhn-Tym-Tap®* com a cultura do aspirado do seio maxilar, observaram correlação entre elas de 85,7%.

Poole (33) verificou relação entre as culturas da secreção purulenta do nariz obtidas com o auxílio de endoscópio e as bactérias típicas descritas na literatura do aspirado do seio maxilar. Os achados de Bolger foram semelhantes ao estudo de Poole (34).

Waldya e colaboradores (35) induziram sinusite aguda em 24 coelhos e demonstraram uma correlação de 100% entre as culturas do meato médio e as do seio maxilar.

Kirtsreesakul e Colaboradores (6) encontraram correlação de 81,25% entre as culturas obtidas endoscopicamente do meato médio com a punção do seio maxilar em pacientes com RSC.

Com base nesses estudos, a cultura do aspirado do meato médio obtido endoscopicamente pode se constituir em alternativa valiosa à punção do antro maxilar para determinação da bacteriologia do seio maxilar.

Murr AM e colaboradores utilizando a PCR para avaliação de fungos na secreção obtida endoscopicamente do meato médio de pacientes com e sem RSC observou positividade de 45,9% nos dois grupos (36).

O papel do fungo na RSC permanece desconhecido. Para o fungo estar envolvido na patogênese da RSC, deverá estar presente não somente na cavidade nasal como também no interior do seio paranasal (37).

Rao AK e colaboradores utilizando a PCR e cultura convencional para comparar a presença de fungos nos seios paranasais de pacientes com e sem rinossinusite crônica, encontraram apenas 6,5% de positividade nas amostras e não observaram fungo, quando utilizaram a cultura convencional (26).

A mera presença de fungo, determinada pela cultura ou outros métodos diagnósticos, pode não ser suficiente para confirmar a associação do fungo na patogênese da rinossinusite (21,26).

Catten MD e colaboradores, demonstraram baixa sensibilidade das culturas com swab nasal na detecção de fungo. Em contrapartida, não foram capazes de demonstrar uma diferença na prevalência de fungo, entre indivíduos normais e pacientes com diagnóstico de RSC, quando utilizaram a PCR (21).

Nenhum estudo controlado sobre a prevalência de fungos em pacientes com diagnóstico de RSC foi realizado no Brasil.

Frente às controvérsias da literatura e às limitações das investigações levadas a efeito, justifica-se um estudo prospectivamente planejado para tentar responder às questões consubstanciadas nos objetivos.

# 3 OBJETIVOS

## 3.1 OBJETIVO GERAL :

– Analisar se a positividade para fungos da secreção e ou mucosa removida cirurgicamente de seios paranasais de pacientes com rinossinusite crônica é maior do que em pacientes sem a doença.

## 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

A - Comparar os resultados das culturas entre pacientes com RSC sem polipose nasossinusal e com polipose nasossinusal, isoladamente, e com grupo controle.
B - Estudar associação entre cultura positiva e uso de AAS.
C - Estudar associação entre cultura positiva e eosinofilia.
D - Estudar associação entre cultura positiva e asma.
E - Estudar associação entre cultura positiva e hiposmia.

# 4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 **Delineamento**:

O delineamento da pesquisa foi realizado através de Estudo Tranversal. O fator em estudo foi a cultura para fungos e o desfecho foi a RSC (38).

4.2 **Amostra:**

4.2.1 **Pacientes:**

A amostra foi composta de 47 pacientes que se submeteram a cirurgia endoscópica nasossinusal para tratamento de RSC com ou sem PN, atendidos no Ambulatório de Rinologia do Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Porto Alegre, no período de junho de 2004 a junho de 2006, tendo preenchido os seguintes critérios de inclusão:

- Diagnóstico de RSC com ou sem PN através de exame clínico, composto de anamnese, rinoscopia anterior, endoscopia nasal e tomografia computadorizada de seios paranasais de acordo com Lund e Lanza (7,8).
- Consentimento por escrito do paciente ou seu responsável após informação para participar do estudo.
- Ausência de comorbidades,como Imunodeficiências adquiridas e diabete.

O grupo controle foi composto de 28 pacientes que se submeteram a cirurgia endoscópica nasossinusal, atendidos no Ambulatório de Rinologia do Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Porto Alegre, no período de junho de 2004 a junho de 2006, tendo preenchido os seguintes critérios de inclusão:

- Ausência do diagnóstico de RSC com ou sem PN.
- Ausência do diagnóstico de doenças inflamatórias.
- Consentimento por escrito do paciente ou seu responsável após informação, para participar do estudo.
- Ausência de comorbidades,como Imunodeficiência adquiridas e diabete.

4.2.2 **Tamanho da amostra:**

Para um alfa de 95% e um poder estatístico de 80%, estipulou-se que seriam necessários 36 pacientes.

4.2.3 **Aferição das Variáveis:**

- Os dados de história e exame físico foram coletados no Ambulatório de Rinologia do Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de porto Alegre.
- A rinoscopia anterior ou exame das fossas nasais foi realizada com auxílio de fotóforo com luz incandescente, utilizando-se espéculo nasal.

- A endoscopia nasal foi realizada no mesmo ambulatório e na mesma ocasião do exame anterior. Para tal foi utilizado sistema de vídeo-endoscopia STORZ com endoscópio de 4mm e 30 graus.
- A tomografia computadorizada foi analizada pelo médico radiologista e pelo autor da pesquisa, independentemente do local na qual foi realizada.
- Os pacientes realizaram as cirurgias sob internação hospitalar.
- As cirurgias foram realizadas pelo autor da pesquisa no Bloco Cirúrgico da Policlínica Santa Clara do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.
- As cirurgias foram realizadas com auxílio de sistema de vídeo endoscopia.
- Os pacientes foram submetidos à cirurgia sob anestesia geral, após avaliação clínica e liberação para o procedimento pelo anestesista.
- O material (secreção e ou mucosa intrassinusal) removido através das cirurgias foram colocados imediatamente em um frasco estéril, contendo soro fisiológico a 0,9% e encaminhado ao Instituto de Pesquisas Médicas da Santa Casa de Porto Alegre, para realização das culturas e exame direto para fungos.

- A análise micológica da secreção e ou mucosa intrassinusal foi realizada através do exame direto do material, entre lâmina e lamínula, e a cultura do material foi imersa em uma solução de antibiótico ( 5 ml de antibiótico diluído em 100 ml de água destilada estéril, Fresoflox ( ciprofloxacino 200 mg). Posteriormente foram semeados em meio agar Sabouraud com cloranfenicol e incubados a 24°C e 35°c por até 14 dias.
- O material (secreção e ou mucosa intrassinusal) removido através das cirurgias foi encaminhado ao Laboratório de Análises Patológicas do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre.

4.3 **Análise *dos Dados:***

Os resultados foram tabulados em microcomputador em banco de dados, criado com o programa excell 2000 e minitab 14.0. A análise da freqüência das variáveis de interesse e da relação entre elas foi feita com o programa SPSS. Foram elaboradas tabelas de contingência para a análise das relações. As hipóteses operacionais para todos os testes estatísticos pressupunham a nulidade da relação. A significância dos testes que envolveram variáveis categóricas foi analisada com o teste do qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher quando mais de 20% das caselas da tabela apresentavam freqüência esperada menor que 5. Foram considerados

estatisticamente significativos os resultados com $p < 0,05$ (39).



4.4 **Aspectos Éticos:**

Não houve discriminação na seleção nem exposição a riscos desnecessários aos pacientes.

Todos os procedimentos realizados são os de rotina para a confirmação diagnóstica de RSC com ou sem PN e também para o seu tratamento. Os pacientes do grupo controle da mesma forma. Não foi realizado nenhum exame ou tratamento específico para a realização deste estudo.

Os pacientes e ou seus responsáveis foram informados a respeito do estudo, solicitando-se autorização por escrito, para inclusão na pesquisa. Foram respeitadas as garantias de preservação dos dados, da confiabilidade e do anonimato dos pacientes pesquisados.

O estudo foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. ( protocolo n° 887/04).

Este estudo incluiu-se na categoria II da Regulamentação de Pesquisa no Homem no Brasil ( risco mínimo) (40).

# 5 RESULTADOS

## 5.1 Caracterização da Amostra

A amostra final foi composta de 75 pacientes que consultaram o Ambulatório de Rinologia do Serviço de Otorrinolaringologia do Complexo Hospitalar de Porto Alegre. Destes, 47 apresentavam diagnóstico de RSC com ou sem PN e 28 não apresentavam este diagnóstico (grupo controle). Todos pacientes foram incluídos durante o período de junho de 2004 a junho de 2006.

A idade dos pacientes com RSC variou de 13 a 73 anos, com um média de 45,96 anos e um desvio padrão de 15,86.

No grupo controle a idade dos pacientes variou de 8 a 65 anos, com uma média de 36,68 anos e um desvio padrão de 18,09.

Quanto ao sexo, 27 ( 57,4%) eram do sexo masculino e 20 (42,6%) do feminino.

No grupo controle, 15 (55,6%) eram do sexo masculino e 12 (44,4%) do feminino.



## 2 Cultura das espécimes removidas cirurgicamente

No total foram realizadas 75 coletas em 75 pacientes.

Dos 47 pacientes com diagnóstico de RSC, 8 (17,1%) apresentaram cultura positiva para fungo .

TABELA 1

RSC (estudo de 47 pacientes): resultado das culturas dos espécimes removidos cirurgicamente

| Culturas | N | % |
|---|---|---|
| Positivas | 8 | 17,1 |
| Negativas | 39 | 82,9 |
| Total | 47 | 100 |

Houve diferença estatisticamente significativa entre a positividade da cultura para fungos nos pacientes com RSC em relação ao grupo controle (p=0,002).



TABELA 2

Cultura das espécimes dos pacientes com RSC e Controle

| RSC | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| RSC | 8 | 39 |
| Controle | 0 | 28 |

P=0,002

Dos 26 pacientes com RSC com PN, 2 (7,7%) apresentaram cultura positiva para fungo.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a positividade da cultura para fungos nos pacientes com RSC com PN e o grupo controle (p=0,227).

TABELA 3

Cultura das espécimes dos pacientes com RSC com PN e controle

| RSC com pólipo | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| RSC com pólipo | 2 | 24 |
| Controle | 0 | 28 |

P=0,227



Dos 21 pacientes com RSC sem PN, 6 (28,6%) apresentaram cultura positiva para fungo.

Houve diferença estatisticamente significativa entre a cultura para fungos nos pacientes com RSC sem PN e o grupo controle (p=0,004).

TABELA 4

Cultura das espécies dos pacientes com RSC sem PN e controle

| RSC sem pólipo | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| RSC sem pólipo | 6 | 15 |
| Controle | 0 | 28 |

P=0,004

No grupo controle não foi observada nenhuma cultura positiva para fungo.

O gênero *Aspergillus* foi o fungo mais freqüentemente encontrado (14,9%). A presença de *Aspergillus sp* nas culturas positivas foi de 87,5%.



**3 Exame Direto das espécimes removidas cirurgicamente**

Dos 47 pacientes com Diagnóstico de RSC , 8 (17,1%) apresentararam ao exame direto visualização de hifas.

Dos 26 pacientes com RSC com PN, 2 (7,7%) apresentaram hifas ao exame direto.

Dos 21 pacientes com RSC sem PN, 6 (28,6%) apresentaram hifas ao exame direto.

Não foi observado nenhum exame direto positivo nos pacientes do grupo controle.

**4 Distribuição dos fungos nas culturas dos pacientes com RSC**

TABELA 5

Distribuição dos fungos nas espécimes removidas cirurgicamente dos pacientes com RSC

| CULTURA | N | % |
|---|---|---|
| Negativa | 39 | 82,9 |
| *Aspergillus fumigatus* | 02 | 4,3 |
| *Aspergillus flavus* | 02 | 4,3 |
| *Aspergillus niger* | 02 | 4,3 |
| *Aspergillus Terreus* | 01 | 2,1 |
| *Cladosporium sp* | 01 | 2,1 |
| Total | 47 | 100,0 |



TABELA 6

Distribuição dos fungos nas culturas positivas dos pacientes com RSC

| FUNGOS | N | % |
|---|---|---|
| *Aspergillus fumigatus* | 02 | 25 |
| *Aspergillus flavus* | 02 | 25 |
| *Aspergillus niger* | 02 | 25 |
| *Aspergillus terreus* | 01 | 12,5 |
| *Cladosporium sp* | 01 | 12,5 |
| Total | 08 | 100,0 |

TABELA 7

Distribuição dos fungos nas culturas positivas dos pacientes com RSC sem PN

| FUNGOS | N | % |
|---|---|---|
| *Aspergillus fumigatus* | 02 | 33,3 |
| *Aspergillus flavus* | 02 | 33,3 |
| *Aspergillus terreus* | 01 | 16,7 |
| *Cladosporium sp* | 01 | 16,7 |
| Total | 06 | 100,0 |



TABELA 8

Distribuição dos fungos nas culturas positivas dos pacientes com RSC com PN

| FUNGOS | N | % |
|---|---|---|
| *Aspergillus niger* | 02 | 100 |
| Total | 02 | 100 |

## 5 Olfato

Dos 26 pacientes do grupo com RSC com PN, 11 (42,3%) apresentaram hiposmia e 15 (57,7%) tinham olfato normal.

Não foi observado alteração de olfato em nenhum paciente do grupo com RSC sem PN e no grupo controle.

### *6 Asma*

Sete (26,9%) dos 26 pacientes com diagnóstico de RSC com PN apresentavam asma.

No grupo com RSC sem PN apenas 2 (9,5%) dos pacientes apresentavam asma.

Asma não foi verificada em nenhum paciente do grupo controle.



### 7 Alergia a Àcido Acetilsalicílico

Dois pacientes (7,7%) dos 26 do grupo com RSC com PN apresentavam intolerância ao ácido acetilsalicílico.

Em nenhum indivíduo dos grupo com RSC sem PN e no controle foi verificado esta alergia.

### 8 Eosinofilia

Dois pacientes ( 7,7%) do grupo com RSC com PN apresentava eosinofilia.

Um paciente (4,8%) do grupo com RSC sem PN apresentava eosinofilia.

Nenhum paciente do grupo controle apresentava eosinofilia.

## 9 História de hiposmia e cultura do material removido cirurgicamente

Não houve relação da presença de hiposmia com positividade da cultura do material removido cirurgicamente (p=0,435).



TABELA 9

RSC ( estudo de 47 pacientes): resultado das culturas para fungos em pacientes com e sem hiposmia

| Hiposmia | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| Presente | 1 | 10 |
| Ausente | 7 | 29 |

P=0,435

## 10 Presença de asma e cultura do material removido cirurgicamente

Não houve relação da presença de asma com positividade da cultura do material removido cirurgicamente.

TABELA 10

RSC (estudo de 47 pacientes): resultado das culturas para fungos em pacientes com e sem asma

| Asma | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| Presente | 2 | 7 |
| Ausente | 6 | 32 |

P=0,653



## 11 Presença de alergia a AAS e cultura do material removido cirurgicamente

Não houve relação da presença de alergia a AAS com positividade da cultura do material removido cirurgicamente.

TABELA 11

RSC ( estudo de 47 pacientes): resultado das culturas para fungos em pacientes com e sem alergia a AAS

| Alergia a AAS | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| Presente | 0 | 2 |
| Ausente | 8 | 37 |

P=0,523

**5.12 Presença de eosinofilia e cultura do material removido cirurgicamente**

Não houve relação da presença de eosinofilia com positividade da cultura do material removido cirurgicamente (p=0,429).



TABELA 12

RSC ( estudo de 47 pacientes): resultado das culturas para fungos em pacientes com e sem eosinofilia

| Presente | cultura Positiva | cultura negativa |
|---|---|---|
| Presente | 0 | 3 |
| Ausente | 8 | 36 |

P=0,429



## 6 DISCUSSÃO

Aproximadamente 300 espécies de fungos já foram documentadas como causadoras de doença em humanos (41). Entretanto, 90% das infecções são atribuídas a poucas dezenas delas (42). A maioria dos fungos é exógena, existindo no solo, na água e em restos orgânicos. As micoses de maior incidência são causadas por fungos que fazem parte da flora normal, como a candidíase, ou são altamente adaptados para sobreviverem no organismo humano, como as dermatofitoses (42).

Os agentes etiológicos primários da RSFA mais comumente descritos na literatura são das famílias Moniliaceae e Dematiaceae. Os dematiaceous diferem dos *Aspergillus* por conterem melanina no interior das suas células, o que produz uma coloração escura na cultura e no tecido (43). Pertencem à primeira família os fungos do gênero *Aspergillus*, cujas espécies mais relatadas são os
*Aspergillus fumigatus* e *flavus*. Na segunda família estão incluídos os fungos do gênero *Bipolaris, Exserobilium, Curvularia, Alternaria, Cladosporium e Scedosporium* (44).

Além desses, vários outros fungos já foram descritos, entre eles *Nodulisporium sp, Fusarium sp, Chrysosporium sp, Rhizomucor, Drechslera e Exserohilium rostratum* (2,45).

Culturas bacterianas nasais têm pobre correlação (42% – 65%) com culturas do seio maxilar (46). Mais recentemente, estudos da bacteriologia do meato médio guiada endoscopicamente comparados com culturas do seio maxilar mostraram relação de 85% a 93% entre as amostras (27,32).

Rao AK acredita que a coleta da mucosa do meato médio guiada através de endoscópio é mais representativa da mucosa paranasal do que aquela obtida da cavidade nasal (26). Esta observação é também enfatizada por inúmeros estudos mencionados na literatura sobre a bacteriologia da RSC (32,33,34,35).

Verificamos nesta pesquisa que somente 17,1% dos pacientes com RSC apresentaram cultura positiva para fungos. Curiosamente, quando separamos o grupo de pacientes com RSC com PN daquele sem PN, esta freqüência diminuiu para 7,7%.

Nossos resultados são diferentes dos de Ponikau JU e colaboradores e Catten MD e colaboradores. Tal diferença talvez possa ser esplicada pelo motivo de termos coletado as amostras diretamente dos seios da face, diferente deles, que coletaram o material para cultura da cavidade nasal.

Uma vez que esses estudos encontraram taxas de positividade de quase 100% tanto no grupo com RSC como no grupo controle, podemos acreditar numa possível contaminação ou que o fungo faça parte da flora normal dos humanos.

Estudos que coletaram a secreção para cultura diretamente dos seios paranasais tiveram taxas de positividade menores. Isto, talvez, demonstre, como já verificado em relação as bactérias, que a cultura da cavidade nasal não é representativa da cultura direta dos seios da face.

Rao AK e colaboradores encontraram apenas 6,5% de positividade nas amostras coletadas do meato médio quando utilizaram a PCR e nenhuma amostra positiva quando usaram a cultura convencional. Não acreditam que a baixa incidência de fungo observada no estudo seja reflexo da técnica utilizada (26).

Estudos que utilizaram a PCR verificaram taxas de positividade maiores, que aqueles que usaram métodos de cultura convencionais. No nosso meio, a realização da PCR não é realizada de rotina, e, por ser um método mais honeroso, dificultaria sua implementação na prática diária.

As investigações publicadas sobre a prevalência de fungos em pacientes com RSC podem ser essencialmente divididas em dois tipos: aquelas que usaram a cultura como método de identificação e aquelas que utilizaram a PCR (36).

Alguns estudos questionaram que a cultura do nariz obtida através de swab nasal apresenta baixa sensibilidade (46,47,48).

Em contrapartida os estudos que utilizaram o método idealizado e preconizado por Ponikau JU e colaboradores , apesar de verificarem quase 100% de positividade nas culturas para fungos, não monstraram diferença estatisticamente significativa, quando estes resultados foram comparados com o grupo controle (20,41). Questiona-se se a mera presença do fungo, determinada pela cultura ou outros métodos diagnósticos, seja suficiente para comprovar a patogênese do fungo na RSC.

Dosa E e colaboradores utilizando métodos de cultura convencionais compararam a positividade para fungo entre 96 pacientes com diagnóstico de RSC e 50 pacientes sadios. Observaram taxas de positividade nas amostras coletadas do nariz de 83% e 44% respectivamente (49).

Lebowitz RA e colaboradores (37) utilizando técnicas de cultura convencionais avaliaram as culturas para fungos de 45 pacientes com diagnóstico de RSC, que se submeteram à cirurgia, e observaram positividade em 25 delas (55,6%).

Goh BS e colaboradores realizaram estudo para determinar a prevalência de RSFA em pacientes com RSC, na Malásia. As espécimes de 30 indivíduos submetidos a cirurgia foram analisadas através de cultura e análise histopatológica. Observaram positividade em 16,7% das culturas (50). Este resultado foi semelhante ao obtido no presente estudo. O fungo mais freqüentemente encontrado foi o *Aspergillus sp*, em 54,5% das amostras.

Catten MD e colaboradores (21) mostraram que a PCR apresenta sensibilidade estatisticamente maior do que a cultura do nariz coletada, através de swab nasal, em pacientes com diagnóstico de RSC e indivíduos normais . Entretanto, não observaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo com diagnóstico de RSC e o grupo controle. Concluíram que a PCR é significativamente mais sensível que a cultura por swab nasal, na detecção da presença de fungo na mucosa nasal.

Ponikau JU e colaboradores utilizando, método de irrigação de toda cavidade nasal, encontraram positividade em 96% dos 210 pacientes com diagnóstico de RSC. Todavia, encontraram 100% de positividade nos pacientes saudáveis (20).

Braun H e colaboradores utilizando à técnica preconizada pela clínica Mayo observaram um aumento na detecção de fungos de 7% para 91,3% no muco de pacientes com RSC. Detectaram também que 91,3% do grupo controle apresentava cultura positiva para fungos. Avaliando as espécimes ( muco e tecido ) de 37 pacientes
removidos cirurgicamente para avaliar histologicamente a presença de granulócitos eosinofílicos e elementos fúngicos, constataram positividade em 94,65% e 75,5% respectivamente (51).

Murr AH e colaboradores realizaram estudo com o objetivo de determinar a micologia do meato médio através de endoscopia e utilização de PCR, comparando pacientes com RSC e grupo controle. Observaram positividade em 45,9% em ambos grupos. O fungo mais freqüentemente encontrado nas culturas foi o *Cladosporium* (36).

Jiang RS e colaboradores comparando o método preconizado por Ponikau JU e a coleta utilizando swab nasal em 51 pacientes com diagnóstico de RSC observaram diferença estatisticamente significativa ($P< 0.001$) (49% e 11,8% respectivamente). No mesmo estudo, as taxas de cultura para bactérias foram maiores (88,2%) (24).

Zhang Q e colaboradores (52) estudando o efeito do fungo na patogênese da PN e RSC e comparando com grupo controle, através da PCR observou DNA de fungo em 89,2% dos pólipos, em 89,4% da mucosa nasal e em 66,7% no grupo controle. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa.

Gosepath J e colaboradores realizaram estudo afim de determinar a presença de DNA fúngico nas espécimes removidas de 27 pacientes com RSC com PN. DNA fúngico foi encontrado em 100% dos pacientes com PN e em 66,7% do grupo controle (53).

Polzehl D e colaboradores, comparando técnicas standartizadas de cultura e PCR de lavados nasais, observaram positividade em 25% e 44%, respectivamente. A combinação das duas técnicas aumentou a positividade para 50%, demonstrando que ambas poderiam ser complementares para a detecção de fungos nas espécimes nasais de pacientes com RSC (10).

Rao AK e colaboradores realizaram estudo para comparar a presença de fungo na mucosa dos seios paranasais de pacientes com e sem RSC. Amostras de mucosa do meato médio foram coletadas de 31 pacientes com RSC e de 14 controles. Utilizaram PCR e técnicas de cultura convencional. A presença de fungo nas espécimes

de mucosa através da PCR foram detectadas em somente 2 (6,5%) dos 31 pacientes com RSC e em nenhuma dos 14 controles. Utilizando técnicas de cultura microbiológicas
convencionais, não encontraram crescimento fúngico em nenhuma das 45 espécimes de mucosa.



Crescimento bacteriano foi observado em 23 (56%) dos 41 pacientes com RSC e em 6 (43%) dos 14 do grupo contole
(26).

Monteiro CR e colaboradores realizaram estudo prospectivo porém não controlado, afim de identificar a presença de fungos nos seios paranasais de pacientes com diagnóstico de PN. Dos 20 pacientes, em 6 (30%) foi observado crescimento fúngico no material ( secreção e ou pólipos) colhido do seio paranasal mais acometido, através de cirurgia (54).

Dall'Igna C e colaboradores num estudo retrospectivo, avaliando a prevalência de RSF em 890 pacientes com diagnóstico de RSC que foram submetidos à cirurgia, encontraram fungos em 6,7% delas (1).

Nigro SF e colaboradores avaliando a microbiologia do seio maxilar e etmoidal de pacientes com diagnóstico de RSC submetidos a cirurgia endoscópica nasossinusal, verificaram fungos em um (2,4%) de 41 pacientes (55).

Allphin e colaboradores (56) afirmaram que o gênero *Aspergillus* é o mais encontrado no meio ambiente e o mais freqüentemente isolado nas RSF. Em se tratando de RSFA, os fungos mais prevalentes são da família

Dematiaceae (2). Se as espécies de fungos associadas à RSFA têm uma variação geográfica, é uma dúvida que ainda necessita ser esclarecida. Infecção concomitante com mais de uma espécie de fungo tem raras publicações na literatura (1).



A incidência de um determinado gênero depende muito das condições geográficas e climáticas de onde habita o paciente, pois a presença de um determinado fungo no ambiente está relacionada com as condições ambientais de temperatura e umidade relativa do ar (64,65).

No Brasil, as contagens de fungos, realizadas em várias cidades , mostraram a grande prevalência do gênero *Aspergillus* sobre alguns outros, especialmente sobre os gêneros *Penicillium* e *Cladosporium* (57,58).

Monteiro CR e colaboradores encontraram em 6 pacientes de 20 com diagnóstico de PN os seguintes fungos: quatro *Aspergillus sp*, uma *Cândida tropicalis* e um *Cladosporium carrionii* (55).

Araújo E e colaboradores diagnosticaram 26 pacientes com RSF. Deste grupo, 11 tinham diagnóstico de RSFA, divididos da seguinte maneira: sete *Aspergillus sp,* um *Cândida sp*, um *Fusarium sp* e um *Alternaria sp* (59). Foi encontrada infecção bacteriana associada em

cinco pacientes. Mucina alérgica com hifas foi identificada em 7 pacientes.

Encontramos espécies de *Aspergillus* em mais da metade das amostras, dado também descrito por Manning (60,61), que considera este gênero como predominante nos casos de RSF não invasiva, fato também constatado por Ruppa e por Dall'Igna (1,62).



Dosa E e colaboradores encontraram como fungos mais prevalentes na cavidade nasal *Cândida, Aspergillus, Cladosporium e penicillium (49).*

Jiang RS e colaboradores observaram a *Candida* como o fungo mais freqüentemente encontrado nos lavados nasais (24).

Poolzehl D e colaboradores encontraram predominantemente nas culturas do nariz *Penicillium sp* e *Aspergillus sp* (10).

Vennewald I e colaboradores (63) encontraram Aspergillus sp em 23 (67,4%) pacientes de uma série de 34 portadores de RSF sem alteração do sistema imunológico, e Kupfenberg A e colaboradores em 19 (41,3%) de uma série de 49 pacientes com essa mesma doença.

Comparando as culturas positivas de pacientes com RSC e a presença de alterações de olfato, asma, alergia a AAS e eosinofilia, não observamos relação entre estas variáveis.

Rao AK e colaboradores não observaram associação na presença ou ausência de fungos com nenhuma comorbidade como : rinite alérgica, PN , fibrose cística e asma. Entretanto, fungos foram detectados em 2 de 7 (29%) dos pacientes que apresentavam combinação de rinite alérgica, PN e asma e em nenhum dos 38 pacientes sem essa combinação (p=0.03) (26).



No nosso estudo, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre a combinação de asma, PN e eosinofilia com a positividade da cultura.

Ragob A e colaboradores (66) realizaram estudo afim de comparar as culturas para fungos de vários sub-sítios da cavidade nasal e da via aérea inferior, em pacientes com diagnóstico de RSC . Tentaram correlacionar as culturas com alterações inflamatórias celulares associadas. Não encontraram correlação entre as culturas para fungos e as alterações celulares verificadas na via aérea superior e inferior. Concluíram que fungos parecem estar presentes em vários subsítios da via aérea, mas sem associação com eosinofilia.

Não encontraram correlação entre cultura de fungo e parâmetros clínicos de RSC, nem correlação significativa entre a cultura e objetivo envolvimento da via aérea inferior (66).

# 7 CONCLUSÕES

Os dados do presente estudo permitem que se estabeleçam as conclusões abaixo:

A maioria das culturas de pacientes com diagnóstico de RSC com ou sem PN foi negativa (82,9%).

Houve diferença estatisticamente significativa em relação a positividade das culturas entre o grupo com RSC com ou sem PN e o grupo controle.

Houve diferença estatisticamente significativa em relação a positividade das culturas entre o grupo com RSC sem PN e o grupo controle.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação a positividade das culturas entre o grupo com RSC com PN e o grupo controle.

O gênero *Aspergillus* foi o fungo mais encontrado nas culturas positivas.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação aos pacientes com asma, hiposmia, intolerância a AAS e eosinofilia e a positividade das culturas.



## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1 - Dall'Igna C, Palombini BC, Anselmi F, Araújo E, Dall'Igna DP. Rev Bras Otorrinolaringol 2005;71:712-20.

2 - Franche GLS, Peduzzi F, Munaro LR, Saffer M. Sinusite Fúngica Alérgica. Rev AMRGS 1998;41:16-19.

3 - Ferguson BJ. Eosinophilic Mucin Rhinosinusitis: A distinct clinicopathological entity. Laryngoscope 2000;110:799-813.

4 - Fergusson BJ. Definitions of fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:227-235.

5 - Schell WA. Histopathology of fungal rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2000;33:251-275.

6 - Kirtsreesakul V, Chatwiwat Y, Laohapreetthisan V. A comparison between endoscopically middle meatal

aspiration culture using modified aspiration instrument and direct maxillary antral tap culture in chronic rhinosinusitis. J Med Assoc Thai 2005;88:1591-1597.
7 - Lund VJ, Kennedy DW. Staging for Rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:35-40.
8 - Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;117:1-7.
9 - National Center for Health Statistics. Vital Health Stat 1995;10:89-90.



10 - Polzehl D, Michael W, Podbielski A, Riechelmann H, Rimek D.Fungus culture and PCR in nasal lavage samples of patients with chronic rhinosinusitis. Journal of Medical Microbiology 2005;54:31-37.
11 - Stammberger H. Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future. Allergy 1999; 54: 7-11.
12 - Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoid Mucosa with Eosinophilia and Glandular Hyperplasia in Chronic Sinusitis: A Histopathological and Immunohistochemical Study. Laryngoscope 2002; 112: 738-745.
13 - Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 85: 97-101.

14 - Monteiro CR, França AT, Tomita S, Rodrigues FA. Sinusite fúngica alérgica: atualização. Rev Bras Otorrinolgol 2002;68:736-42.
15 - deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Saoto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A New Classification and Diagnostic Criteria for Invasive Fungal Sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1181-1188.
16 - Katzenstein ALA, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis; a newly recognized form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1983;72:89-93.
17 - Marple BF. Allergic Fungal Rhinosinusitis: Current Theories and Management Strategies. Laryngoscope;111:1006-1019.



18 - Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of midlle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. Laryngoscope 2000;110:1832-1836.
19 - Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis.Otolaryngol Head Neck Surg 1994; 111: 580-588.
20 - Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB et al. The Diagnosis an Incidence of Allergic Fungal Sinusitis. Mayo Clin Proc 1999; 74: 877-884.
21 - Catten MD, Murr AH, Goldstein JA, Mhatre AN, Lalwani AK. Detection of fungi in the nasal mucosa using

polymerase chain reaction. Laryngoscope 2001; 111: 399-403.

22 - Lackner A, Stammberger H, Buzina W et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. Am J Rinol 2005;19:125-129.

23 - Scheuller MC, Murr AH, Goldstein JA, Mhatre AN, Lalwani AK. Quantitative analysis of fungal DNA in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2004;111:399-403.

24 - Jiang RS, Su MC, Lin JF. Nasal mycology of Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol 2005;19:131-33.

25 - Buzina W, Braun H, Freudenschuss K et al. Fungal biodiversity - as found in nasal mucus. Med Mycol 2003;41:149-161.



26 - Rao AK, Mathers PH, Ramadan HH. Detection of fungi in the sinus mucosa using polymerase chain reaction. Otolaryngol Head and Neck Surg 2006;134:581-585.

27 - Benninger MS, Appelbaum PC, Denneny JC et al. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: The case for pursuing alternative culture methods. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:7-12.

28 - Arruda LK, Mímica IM, Sole D et al. Abnormal maxillary sinus radiographs in children. Do they represent bacterial infection? Pediatrics 1980; 85: 553-558.

29 - Erikan M, Aslan T. Bacteriology of antrum in adults with chronic maxillary sinisitis. Laryngoscope 1994; 104: 321-324.

30 - Orobello PW, Park RI, Belcher LJ et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 117: 980-983.

31 - Clement PAR, Bijloos J, Kaufman L et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. Acta Otolaryngol 1989: 43: 523-543.

32 - Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. Laryngoscope 1997: 107: 1586-1589.



33 - Poole M. Endoscopically guided vs. Blind nasal cultures in sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1992; 107: 272-274.

34 - Bolger WE. Gram negative sinusitis: an emerging clinical entity? Am J Rhinol 1994; 8: 279-284.

35 - Waldya AM, Stankiewicz JA, Matthews HL, Young JM. Correlation of midlle meatus and maxillary sinus culture. Paper presented at the American Society of Pediatric Otolaryngology, Orlando, Florida, May, 1996.

36 - Murr AH, Goldberg AN, Vesper S. Fungal speciation using quantitative polymerase chain reaction (QPCR) in patients with and without chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2006;116:1342-1348.

37 - Lebowitz RA, Waltzman MN, Jacobs JB, Pearlman A, Tierno PM. Isolation of fung by standard laboratory methods in patients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2002;112:2189-2191.

38 - Mettzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis; Developing guidance for clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2006;118:17-61.

39 - Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica. Porto Alegre, Artes Médicas, 1989:108-125.

40 - Conselho Nacional de Saúde. Resolução 01/88: Normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial da União 14 de jun 1988:10713-10719.



41 - Marple BF, Mabry RL. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2002;10:206-212.

42 - Mitchel TG. Overview of basic medical mycology. Otolaryngol Clin Nort Am 2000;33:237-249.

43 - Marple BF, Mabry RL. Comprehensive management of allergic fungal sinusitis. Am J Rhinol 1998;12:263-268.

44 - Corey JP, Delsupehe KG, Ferguson BJ. Allergic fungal sinusitis: Allergic, infections, or both? Otolaryngol Head Neck Seug 1995;113:110-119.

45 - Noble JA, Crow SA, Ahearn DG, Kuhn FA. Allergic fungal sinusitis in the southastern USA: involvement of a new agent Epicoccum nigrum Ehrenb. ex Schlecht. 1824. J Medical Veter Micol 1997;35:404-409.

46 - Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: A direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:370-373.

47 - Hendolin PH, Paulin L, Koukilakahkola P, et al. Pangungal PCR and Multiplex liquid hybridization for detection of fungi in tissue specimens. J Clinical Microb 2000;38:4186-4192.

48 - Lackner A, Stammberger H, Buzina W, et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. Am J Rhinol 2005;19:125-129.



49 - Dosa E, Doczi I, Mojzes L, Molnar EG, Varga J, Nagy E. Identific and incidence of fungal stains in chronic rhinosinusitis patients. Acta Microbiol Immunol Hung 2002;49:337-346.

50 - Goh BS, Gendeh BS, Rose IM, PIT S, Samad SA. Prevalence of allergic fungal sinusitis in refratory chronic rhinosinusitis in adult Malaysians. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:27-31.

51 - Braun H, Buzina W, Freudenchuss K, Beham A, Stammberger H. Eosinophilic Fungal Rhinosinusitis: A Common Disorder in Europe? Laryngoscope 2003;113:264-269.

52 - Zhang Q, Li X, Zhu L. The effect of fungi in the pathogenesis of nasal polyps and chronic rhinosinusitis. Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2005;23:1056-1058.

53 - Gosepath J, Brieger J, Vlachtsis K, Mann WJ. Fungal DNA is present in tissue specimens of patients with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2004;18:9-13.

54 - Monteiro CR, França AT, Bergter EB, Pinto MR, Valle SOR, Rodrigues FA. Pesquisa de fungos em 20 pacientes com polipose nasossinusal. Rev Bras Otorrinolaringol 2002;68:654-661.



55 - Nigro JF, Nigro CE, Marone AS, Voegels RL. Microbiologia dos seios maxilares e etmoidais em pacientes com Rinossinusite Crônica submetidos a cirurgia endoscópica funcional nasossinusal. Rev Bras Otorrinolaringol 2006;72:217-22.

56 - Allphin AL, Strauss M, Abdul-Karim FW. Allergic fungal sinusitis: Problems in diagnosis and treatment. Laryngoscope 1991;101:815-820.

57 - Sarquis MIM, Oliveira PC. Diversity of microfungi in the sandy soil of Ipanema Beach Rio de Janeiro, Brazil. J Basic Microbiol 1996;36:51-58.

58 - Abe AT, França AT, Valle SOR. In: França AT. Arpergilose Broncopulmonar Alérgica. 1 edição, Rio de Janeiro: Studio alfa; 1996: 21-35.

59 - Araújo E, Stolz DP, Anselmi F. Sinusite Fúngica. Folha Médica 1998;117:105-111.

60 - Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergical fungal sinusitis. Laryngoscope 1997;107:170-176.

61 - Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinusitis. Laryngoscope 1998; 108: 1485-1496.



62 - Rupa V, Jacob M, Mathews MS. Increasing diagnostic yield in allergic fungal sinusitis. J Laryngol Otol 2001;115:636-638.

63 - Vennewald I, Henker M, Klemm E, Sebcher C. Fungal colonization of the paranasal sinuses. Mycoses 1999;42:33-36.

64 - CoreyJP, Delsuphe KG, Ferguson BJ. Allergic fungal sinusitis: Allergic, infection or both? Otolaryngolol Head Neck Surg 1995; 113: 110-119.

65 - deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Current Concepts: Fungal Sinusitis. The New England Journal of Medicine 1997;337:259-59.

66 - Ragab A, Clement P, Vincken W, Nolard N, Simones F. Fungal cultures of different parts of the upper and lower airways in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2006;44:19-25.

67 - Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: Estrutura e referências. São Paulo;2001.

# Livros Grátis

( http://www.livrosgratis.com.br )

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo