

# Protocolo de detecção precoce de rinossinusite fúngica invasiva aguda

## Early detection protocol for acute invasive fungal rhinosinusitis

Joana Candeias Deus • Miguel Pereira • Luís Soares • Marta Canas Marques • Marco Alveirinho Simão • Óscar Dias • Mário Andrea

### RESUMO

**Introdução:** A Rinossinusite Fúngica Invasiva é uma entidade nosológica cada vez mais frequente, devido principalmente ao aumento de doentes imunodeprimidos. Apesar do progresso no tratamento médico e cirúrgico a taxa de mortalidade desta entidade permanece elevada, entre 20-80%. Os autores propõem um protocolo multidisciplinar para uma intervenção precoce em doentes imunodeprimidos com suspeita de Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda.

**Material e Métodos:** Os artigos analisados nesta revisão foram identificados através de uma pesquisa sistemática, realizada no PubMed. Foram selecionados 18 artigos publicados entre Setembro de 1993 e Janeiro de 2014. Foram incluídos artigos passíveis de analisar os fatores do hospedeiro que predispõem à RSFIA, e os sinais e sintomas precoces que levam à suspeição da doença. Para o diagnóstico e tratamento foram utilizadas “guidelines” e consensos internacionais.

**Resultados:** A disfunção neutrofílica parece ser um fator predisponente transversal a praticamente todos os doentes que desenvolveram RSFIA. A febre e/ou os sintomas locais (edema e dor facial, obstrução nasal, rinorreia, cefaleias) são considerados os sintomas mais precoces de RSFIA, assim como mucosa pálida, pouco friável, edema, granulações e crostas são

considerados os sinais mais precoces. O exame de imagem mais utilizado para a avaliação inicial de doentes com suspeita de RSFI é a TAC SPN. Os critérios de diagnóstico de RSFIA são definidos pelos grupos ISHAM e EORTC/MSG-NIAID. O tratamento inclui a correção da imunodeficiência de base, a terapêutica médica com antifúngicos sistémicos e o desbridamento cirúrgico.

**Conclusões:** Os autores apresentam um protocolo de identificação e tratamento de doentes com rinossinusite fúngica invasiva aguda.

**Palavras chave:** detecção precoce, rinossinusite fúngica invasiva aguda, protocolo.

### ABSTRACT

**Introduction:** Invasive fungal rhinosinusitis is a nosologic entity with increasing prevalence. This tendency is mainly due to a larger number of immunosuppressed patients. Despite the progress in medical and surgical treatment, mortality rate is still high in acute Invasive fungal rhinosinusitis, ranging from 20 to 80%. The authors present a multidisciplinary protocol for a precocious intervention in immunosuppressed patients with suspected acute Invasive fungal rhinosinusitis.

**Material and Methods:** The articles analyzed in this review were identified through a systematic survey, conducted in PubMed. We selected 18 articles published between September 1993 and January 2014. Were included articles that could be analyzed for host factors that predispose to RSFIA, and for the early signs and symptoms that lead to suspicion of disease. For the diagnosis and treatment were used “guidelines” and international consensus.

**Results:** The neutrophil dysfunction seems to be a cross predisposing factor to virtually all patients who developed RSFIA. Fever and / or local symptoms (swelling and facial pain, nasal obstruction, rhinorrhea, headache) are considered the earliest symptoms, and pale mucosa, slightly crumbly, edema, granulation and crusts are considered the earliest signs of RSFI. The imaging tests most commonly used for the initial evaluation of patients with suspected RSFI is the TAC SPN. The RSFIA diagnostic criteria are defined by the groups ISHAM and EORTC / MSG-NIAID. Treatment includes correcting the immunodeficiency, medical therapy with systemic antifungal and surgical debridement.

**Conclusions:** The authors present a protocol for identification and treatment of patients with acute invasive fungal rhinosinusitis.

**Key words:** early detection, acute invasive fungal rhinosinusitis, protocol.

#### Joana Candeias Deus

Interna do Internato Complementar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Miguel Pereira

Interno do Internato Complementar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Luís Soares

Interno do Internato Complementar em Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Marta Canas Marques

Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Marco Alveirinho Simão

Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Óscar Dias

Chefe de serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Mário Andrea

Director de Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital de Santa Maria

#### Correspondência:

Joana Candeias Deus

Departamento de Otorrinolaringologia, Voz e Perturbações da Comunicação

Hospital de Santa Maria, Centro Hospital Lisboa Norte

Avenida Professor Egas Moniz, 1649-035, Lisboa

TEL: 21 780 5000 FAX: 21 780 5610

EMAIL: joanacandeiasdeus@hotmail.com

Nenhum dos autores apresenta conflitos de interesse.

De acordo com o apresentado no 61º Congresso da Sociedade Portuguesa de ORL e Cirurgia Cervico-facial, Maio 2014.

## INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Fúngica (RSF) corresponde à inflamação da mucosa nasossinusal causada por diferentes espécies de fungos.<sup>1,2</sup>

A classificação mais aceita divide esta entidade em dois grandes grupos, invasiva e não invasiva, baseada na evidência histopatológica de invasão dos tecidos por fungos.<sup>3</sup> DeShazo et al<sup>3</sup> classificaram a Rinossinusite Fúngica Invasiva (RSFI) em 1) aguda, fulminante ou necrotizante, 2) granulomatosa, e 3) crónica. O termo mais correto é RSFI Aguda (RSFIA), em vez de fulminante ou necrotizante, e é definido por um período inferior a 4 semanas desde o início dos sintomas.<sup>4</sup>

Diferentes espécies de fungos podem causar RSFIA, mas espécies de Zygomycetes (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) e de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* ou *Aspergillus flavus*) são os agentes etiológicos mais comuns.<sup>1,2,4-6</sup>

A RSFIA é uma infecção rara, frequentemente fatal, que ocorre quase exclusivamente em doentes imunodeprimidos.<sup>4,5,7</sup> A frequência desta patologia aumentou nos últimos anos devido, principalmente, ao aumento do número destes doentes.<sup>1,2</sup> Apesar do progresso no tratamento médico e cirúrgico a taxa de mortalidade permanece elevada entre 20-80%.<sup>1</sup>

O diagnóstico de RSFIA torna-se um desafio uma vez que os sinais e sintomas podem ser muito subtis e não muito diferentes dos que ocorrem nas RS virais ou bacterianas.<sup>7</sup> O diagnóstico precoce tem sido enfatizado por vários autores como condição essencial para obter resultados mais favoráveis.<sup>5,7-11</sup>

Os autores propõe um protocolo para detecção precoce da RSFIA. A elaboração do mesmo carece de validação científica. De forma a justificar os passos sequenciais desse protocolo, os autores fazem uma revisão bibliográfica que compreende: (a) a definição dos fatores do hospedeiro que predis põem à RSFIA; e (b) os sinais e sintomas precoces que levam à suspeição de RSFIA.

## MATERIAL E MÉTODOS

Os artigos analisados nesta revisão foram identificados através de uma pesquisa sistemática, realizada no PubMed, utilizando como termos de pesquisa, “*invasive fungal rhinosinusitis*” OR “*invasive fungal sinusites*” no título. Foram selecionados artigos publicados entre Setembro de 1993 e Janeiro de 2014.

Os resultados obtidos foram selecionados pelo idioma e pela espécie em estudo, identificando-se os artigos em inglês e com estudos relativos a humanos. Foram apurados 69 resultados. Foram incluídos artigos passíveis de estudar quer os fatores do hospedeiro que predis põe à RSFIA, quer os sinais e sintomas precoces que levam à suspeição da doença. Foram excluídos artigos pelo título e pelo “*abstract*” relativos a doentes em idade pediátrica, imunocompetentes (IC) e a doença invasiva crónica. Foram selecionados 24 artigos, dos quais 6 não foram possíveis aceder. A discussão foi baseada em 18 artigos. Para o diagnóstico e tratamento foram utilizadas

“*guidelines*” e consensos internacionais.

## RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 6 foram controlados, 11 foram estudos de casos, e 1 foi uma revisão sistemática. Dos estudos de caso, 2 utilizaram a mesma amostra. A amostra de estudo em 17 dos estudos continha entre 4 a 46 elementos.

### Fatores do hospedeiro que predis põem à RSFIA

Dez artigos descreveram as condições subjacentes dos doentes que desenvolveram RSFIA, resumidos na Tabela 1. Chen et al<sup>12</sup> e Zappasodi et al<sup>13</sup>, concluíram que a RSFI é mais provável em doentes com neutropenia (<500/mm<sup>3</sup> por ≥ 10 dias), numa diferença estatisticamente significativa.

Recentemente, Turner et al<sup>6</sup>, realizaram uma revisão sistemática e sintetizaram quantitativamente a literatura publicada, com o objetivo de caracterizar os fatores de bom prognóstico na RSFIA. Foram analisados 52 estudos compreendendo um total de 807 doentes. A condição subjacente mais frequentemente encontrada nesta revisão foi Diabetes Mellitus, reportada em 47,8% dos doentes, apresentando-se a maioria destes doentes em cetoacidose. Outros fatores predisponentes incluíram: neoplasias hematológicas (39%); corticoterapia (27,6%); insuficiência hepática ou renal (6,6%); transplante de órgãos (6,3%); HIV/SIDA (2,3%); e doenças auto imunes (1,2%).

### Sinais e sintomas precoces que levam à suspeição de RSFIA

#### Sintomas

Sete artigos analisados descreveram os sintomas de apresentação ou os sintomas mais comuns de RSFIA, resumidos na Tabela 2.

#### Sinais no exame objetivo

Os sinais obtidos pelo exame objetivo foram descritos em 3 artigos.

No estudo de Gillespie et al<sup>8</sup>, os autores encontraram a descoloração, as crostas e/ou granulações, e as ulcerações da mucosa como os sinais mais comuns, em 76%, 52% e 33% respectivamente. Enquanto Suslu et al<sup>14</sup>, documentam que todos os doentes tinham descoloração da mucosa, crostas em 89,5% e ulcerações da mucosa em 21% dos doentes.

DelGaudio et al<sup>9</sup>, referem que os sinais mais comuns no seu grupo de estudo foram a palidez e o edema da mucosa. Tecido necrótico e crostas não foram muito comuns.

#### Sinais nos exames de imagem

Nove artigos foram analisados quanto aos sinais encontrados nos exames de imagem.

DelGaudio et al<sup>9</sup> obtiveram que o sinal radiográfico

**TABELA 1**

Condições subjacentes dos doentes que desenvolveram RSFIA

Autores	N	NH	Outras doenças Hematológicas	HIV/SIDA	Cx	DM	Tx	Outros *	> 1 Patologia
Gillespie et al <sup>8</sup>	25	16	5	2	1	1	-	-	-
Gillespie et al <sup>14</sup>	25	11	3	4	1	3	-	-	3
DelGaudio et al <sup>9</sup>	23	12	-	4	-	5	2	1	1
Parikh et al <sup>6</sup>	45	28	-	3	3	10	3	-	-
Anselmo-Lima et al <sup>11</sup>	11	4	3	2	-	1	-	1	-
Grosso et al <sup>18</sup>	17	10	1	2	-	5	-	1	2
Takahashi et al <sup>10</sup>	4	-	-	-	1	3	-	-	-
Kasapoglu et al <sup>23</sup>	26	14	4	-	-	4	2	2	-
Suslu et al <sup>20</sup>	19	13	2	-	1	2	-	1	-
Murtaza et al <sup>22</sup>	20	1	-	5	-	11	5	-	2
Monroe et al <sup>15</sup>	19	16	-	1	-	12	-	10	10
<b>Total</b>	<b>244</b>	<b>125</b>	<b>18</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>57</b>	<b>12</b>	<b>16</b>	<b>18</b>

NH - Neoplasias Hematológicas

Cx - Corticoterapia prolongada

DM - Diabetes Mellitus

Tx - Transplante de órgãos

\* Insuficiência renal crónica, Insuficiência hepática, doenças auto imunes, desnutrição, imunossupressão médica

**TABELA 2**

Sintomas mais frequentemente encontrados em doentes com RSFIA

Autores	N	Febre	Obstrução nasal e rinorreia	Dor facial/ Edema facial	Cefaleia	Sintomas Oftalmológicos	Alterações do estado mental	Neuropatia	Necrose do palato
Gillespie et al <sup>16</sup>	25	72% (isolada 52%)	32%	12%	8%	-	-	-	-
Gillespie et al <sup>8</sup>	25	64%	56%	64%	52%	28%	-	-	-
Turner et al <sup>6</sup>	807	63%	52%	65%	46%	50%	21%	46%	21%
Finkelstein et al <sup>15</sup>	14	69%	38%	31%	56%	-	-	-	-
Zappasodi et al <sup>5</sup>	7	6	-	7	-	1	-	-	-
Suslu et al <sup>14</sup>	19	74%	95%	68%	42%	2	-	-	-
Ghadiali et al <sup>20</sup>	20	-	-	45%	20%	40%	-	-	-
Monroe et al <sup>22</sup>	29	-	-	-	-	24%	17%	24%	-

mais comum foi o espessamento marcado da mucosa e dos tecidos moles (incluindo cornetos, septo nasal e pavimento nasal) encontrado em 91% dos casos. Em 91% dos casos estes sinais foram unilaterais e mais marcados que o grau de espessamento em casos de RS bacteriana, numa diferença estatisticamente significativa ( $P < 0.001$ ). A erosão óssea foi encontrada em 35%; a invasão orbitária em 26% e 22% apresentaram espessamento dos tecidos da face. Não foi encontrado significado estatístico ( $p > 0.05$ ) na frequência de ocorrência de erosão óssea e extensão extra sinusal entre os dois grupos.

Ao contrário, Finkelstein et al<sup>15</sup> obtiveram que a erosão óssea e o espessamento do tecido mole facial foram parâmetros presentes exclusivamente nos doentes com RSFI (em 36% e 29%, respectivamente), com significado

estatístico. A extensão extra sinusal e o envolvimento unilateral tiveram uma prevalência de 21% nos doentes com RSFI e estavam ausentes no grupo controlo, mas sem significado estatístico. ( $p = 0.06$ ). O espessamento marcado da mucosa esteve presente em 83% dos doentes com RSFI e em 70% dos controlo, sem diferença estatisticamente significativa.

Gillespie et al<sup>16</sup>, encontraram em 83% dos casos de RSFI sinais de sinusite na TAC SPN e 13% sem alterações. O mesmo autor, noutro estudo, obteve sinais de erosão óssea e extensão extra sinusal em 44% dos doentes.<sup>8</sup> Na revisão sistemática conduzida por Turner et al<sup>6</sup>, os resultados mostraram que metade da amostra apresentava doença com extensão intra orbitária. Alguns autores encontraram sinais adicionais na RM que

não eram visualizados na TAC SPN.<sup>8,17</sup> E a RM mostrou-se mais sensível que a TAC SPN na detecção de alterações precoces de RSFIA, 85-86% e 57-60% respectivamente. Ambas com a mesma especificidade.<sup>18</sup>

### Diagnóstico

Os critérios de diagnóstico utilizados para a elaboração do protocolo foram baseados em 2 consensos.

O *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG-NIAID)<sup>19</sup> definiram que o diagnóstico de RSFI pode ser classificado em “confirmado”, “provável” ou “possível”.

A “RSFI confirmada” foi definida pela presença de fungos associada a lesão tecidual no exame histopatológico da biópsia; ou resultados culturais positivos, consistentes com infecção, de uma amostra obtida assepticamente de uma região suspeita pelo exame objetivo ou pelos exames de imagem.

A “RSFI provável” foi definida pela presença de um fator predisponente do hospedeiro, um critério microbiológico, e um critério clínico.

A “RSFI possível” foi definida pela presença de pelo menos um fator de risco e um critério clínico.

Em 2009, *The International Society for Human and Animal Mycology*<sup>4</sup> definiram que os critérios específicos de RSFI incluem 1) sinais de rinosinusite em exames de imagem e 2) evidência histopatológica de hifas na mucosa, submucosa, vasos sanguíneos ou osso da cavidade nasal e/ou dos seios peri nasais (SPN).

Ainda em relação ao diagnóstico, dos 19 artigos obtidos na pesquisa bibliográfica, um artigo analisou o exame a fresco como meio de diagnóstico e 2 analisaram a região mais provável para se obter uma biópsia positiva.

Ghadiali et al<sup>20</sup>, obtiveram uma sensibilidade de 84% e um valor preditivo negativo (VPN) de 72% para o exame a fresco das biópsias. O valor preditivo positivo muito elevado (95%) encontrado para este exame, sugere que qualquer doente com um exame a fresco positivo deve ser submetido a desbridamento cirúrgico. E o VPN baixo faz com que numa forte suspeita de RSFI mesmo com exame a fresco negativo, se façam novas colheitas de amostras para análise.

Gillespie et al, reportaram que a biópsia do corneto médio (CM) para o diagnóstico de RSFIA tem especificidade e sensibilidade de 100 e 75%, respectivamente.<sup>16</sup> Os mesmos autores reportaram que as anomalias da mucosa foram encontradas, em prevalência descendente, no CM (62%), seguidas do SN (24%); palato duro (19%) e corneto inferior (CI) (10%).<sup>8</sup> Enquanto Suslu et al<sup>14</sup>, documentaram que as alterações foram encontradas mais frequentemente no SN (63,2%); no CM (57,9%); CI (42,1%) e palato duro (15,8%).

### Tratamento

No que diz respeito ao tratamento da RSFIA foram

analisados 8 artigos e as “*Guidelines of the Infectious Diseases Society of America*”.<sup>21</sup>

Gillespie et al<sup>8</sup>, obtiveram melhores resultados nos doentes que foram tratados com fatores de crescimento de granulócitos (FCG), combinados com o tratamento cirúrgico. Zappasodi et al<sup>13</sup>, verificaram que todos os doentes submetidos a cirurgia, apenas sobreviveram os que recuperaram as contagens de neutrófilos. No estudo Parikh et al<sup>5</sup>, os autores reportaram que a recuperação do número de neutrófilos foi o fator mais preditivo de sobrevivência.

No estudo de Monroe et al<sup>22</sup> e de Takahashi et al<sup>10</sup> houve uma tendência para melhores resultados com o uso de voriconazole do que com a anfotericina B.

Chen et al<sup>12</sup>, obtiveram que a única variável independente de bom prognóstico foi o desbridamento cirúrgico. Resultados similares ao de Suslu et al<sup>14</sup>.

Turner et al<sup>6</sup>, na sua revisão sistemática, encontraram como fatores de sobrevivência o desbridamento cirúrgico ( $p < 0.001$ ), DM ( $p = 0.032$ ) e o uso de anfotericina B lipossômica ( $p = 0.010$ ).

As “*Guidelines of the Infectious Diseases Society of America*”<sup>21</sup> preconizam que o tratamento médico inicial deve ser feito com anfotericina B, ou anfotericina B lipossômica em casos de nefrotoxicidade, ou com voriconazole nos doentes em que for excluído o *Mucor* como agente etiológico.

### Prognóstico

As taxas de mortalidade variaram de 18-63%.<sup>5,16</sup>

No já citado estudo de Turner et al<sup>6</sup>, a taxa de sobrevivência foi de 46,1%. Os fatores de mau prognóstico identificados foram: (a) idade avançada, (b) o envolvimento intracraniano e (c) o atraso no início do tratamento. As taxas de sobrevivência mais baixas foram observada em doentes com alteração do estado mental (9,1%), e com envolvimento do seio cavernoso ou intracraniano (23,5%-25%). A mortalidade por RSFI nos doentes diabéticos foi substancialmente mais elevada (40%) do que nos doentes com patologia hematológica (11%). Os autores justificam a disparidade destes valores através de dois fatores independentes: (1) os profissionais de saúde que lidam com diabéticos têm um baixo índice de suspeição para o diagnóstico de RSFI resultando num atraso no diagnóstico e apresentação da doença em estádios mais avançados; e (2) o agente etiológico envolvido, que nos doentes diabéticos parece ser mais frequente o *Mucor*. DelGaudio et al<sup>9</sup> especulam que os bons resultados do seu estudo (83% de sobrevivência) dependeram do elevado grau de suspeição e consequente detecção precoce da doença.

No já citado estudo de Monroe et al<sup>22</sup>, a taxa de mortalidade por RSFIA foi de 41%; e na avaliação univariável documentaram que apenas o envolvimento intracraniano e do seio etmoidal foi associado a maiores taxas de mortalidade. Resultados similares foram obtidos por Parikh et al<sup>5</sup>.

## DISCUSSÃO

Dos estudos revistos verifica-se alguma heterogeneidade em relação às populações estudadas e a falta de uniformização dos critérios de diagnóstico.

Em relação às populações estudadas e respectivas amostras selecionadas, verificou-se que apenas um estudo continha uma amostra de 807 doentes, todos os outros continham amostras inferiores a 50 elementos.

### Fatores do hospedeiro que predispõem à RSFIA

A RSFIA sendo uma doença rara torna-se difícil definir os fatores de risco, em vez disso e não como sinónimo os autores procuraram estabelecer quais os fatores do hospedeiro que o tornam mais susceptível. Estes fatores foram definidos pelos autores como “fatores predisponentes”. A identificação de doentes com fatores predisponentes para RSFIA é essencial para a suspeição da doença e consequentemente para o seu diagnóstico precoce.

No que diz respeito aos fatores predisponentes para RSFIA foram agrupados na tabela 1 os artigos retrospectivos e prospectivos sem uma pré seleção da amostra, de forma a obter os fatores predisponentes mais frequentemente encontrados. As neoplasias hematológicas, a Diabetes Mellitus mal controlada e a imunossupressão médica (secundária a corticoterapia, quimioterapia e após transplante de órgãos) foram as mais frequentes. Ao contrário dos resultados obtidos na revisão sistemática de Turner et al<sup>6</sup>, cujo fator predisponente mais frequente foi a Diabetes Mellitus.

A disfunção neutrofílica parece ser um fator predisponente transversal a praticamente todos os doentes que desenvolveram RSFIA, e os doentes com contagens de neutrófilos < 500 mm<sup>3</sup> parecem ter maior risco.

Após análise dos artigos incluem-se no protocolo todos os doentes com disfunção neutrofílica e/ou neutropenia sendo os fatores predisponentes mais comuns as neoplasias hematológicas ou outras causas de doença hematológicas (hemocromatose e anemia aplásica); Diabetes Mellitus mal controlado; corticoterapia e antibioterapia de longa duração; HIV/SIDA; e imunossupressão médica.

### Sinais e sintomas precoces que levam à suspeição de RSFIA

#### Sintomas

Os sintomas iniciais de RSFIA são muitas vezes subtis. O sintoma inicial mais comum parece ser a febre sem foco que não responde a antibioterapia de largo espectro. Sintomas locais como edema e dor facial, obstrução nasal, rinorreia, e cefaleias, parecem ser os sintomas precoces mais comuns e por isso serão considerados no protocolo; desta forma não serão incluídos sintomas representativos de estádios mais avançados de doença, nomeadamente, alterações orbitárias e alterações do estado mental.

### Sinais no exame objetivo

Nas fases iniciais da doença esta é limitada à cavidade nasal. O passo seguinte do protocolo será a observação de todos os doentes com disfunção neutrofílica e/ou neutropenia com febre sem foco ou com sintomas precoces.

A observação destes doentes com endoscopia nasal é mandatária, uma vez que as regiões mais frequentemente acometidas parecem ser o corneto médio e o septo nasal, regiões nem sempre acessíveis com rinoscopia anterior.

Ao exame objetivo, o sinal mais comum parece ser a isquemia da mucosa que aparece como descoloração da mucosa. Uma lesão necrótica é classicamente descrita como a marca da RSFI, no entanto é um sinal tardio da doença. Numa fase inicial da doença os sinais físicos não parecem ser muito diferentes de outras causas não fúngicas de rinosinusite. Desta forma os sinais obtidos pelo exame objetivo que se incluem no protocolo são: mucosa pálida, pouco friável com a manipulação; edema, granulações e crostas na mucosa.

### Sinais nos exames de imagem

Dos artigos analisados o exame de imagem mais utilizado para a avaliação inicial de doentes com suspeita de RSFI foi a TAC SPN. A RM foi reservada para quando houve suspeita de envolvimento intracraniano ou orbitário.

Alguns autores obtiveram exames de imagem sem alterações compatíveis com a doença que posteriormente acabou por ser confirmada por histologia, realçando a importância de manter algum grau de suspeição mesmo com exames considerados dentro dos parâmetros normais.

A análise dos artigos revelou que sinais radiológicos como: o edema dos tecidos da cavidade nasal, o espessamento mucoperiosteal, a erosão óssea, a invasão orbitária, o edema dos tecidos da face, e a infiltração do tecido periantral, são todos sinais de RSFI, mas nenhum patognomónico da doença.

Muitos dos artigos focam a erosão óssea e a invasão extra sinusal como os parâmetros mais específicos de diagnóstico de RSFI, contudo tardios. O uso apenas destes dois critérios pode resultar num atraso do diagnóstico.

O espessamento marcado da mucosa da cavidade nasal é uma alteração tomográfica que aparece como um sinal precoce sugestivo de RSFIA. DelGaudio et al<sup>9</sup>, obtiveram que o espessamento marcado unilateral da mucosa nasal são os sinais precoces mais consistentes de RSFIA, com significado estatístico, enquanto que Finkelstein et al<sup>15</sup> apenas encontraram uma tendência mas sem diferença estatisticamente significativa. Esta variabilidade dos resultados pode ser justificada pela inexistência de medidas estandardizadas para a largura normal da mucosa nasal e por existirem diferenças nesta medida durante o ciclo nasal.

Para um diagnóstico precoce, é particularmente importante escolher a modalidade de imagem com mais

sensibilidade. A melhor modalidade de imagem para a detecção de RSFIA em doentes IC ainda tem de ser estabelecida.

Com base na literatura revista, o protocolo compreende primeiro a realização da TAC SPN, e reserva a RM para casos de suspeita de extensão extra sinusal.

São incluídos no protocolo os sinais precoces de RSFIA possíveis de serem detectados pela TAC SPN.

### **Critérios de diagnóstico**

De forma a ultrapassar as dificuldades apresentadas no diagnóstico, os autores basearam-se, para elaboração do protocolo, nos critérios de diagnóstico definidos pelos grupos ISHAM4 e EORTC/MSG-NIAID.<sup>19</sup>

É essencial que o diagnóstico, uma vez suscitado, seja rapidamente definido, por isso os autores consideram que deve ser efetuado o exame a fresco das biópsias por ser específico e sensível para o diagnóstico de RSFIA em estadios iniciais.

Desta forma, em doentes com fatores predisponentes, sinais e sintomas suspeitos de RSFIA, deve proceder-se à colheita de exsudado para exame cultural, e à colheita de amostras de tecido para exame a fresco, exame histopatológico e exame cultural.

A região anatómica que aparentemente é mais vezes acometida é o corneto médio. Alguns autores recomendam a biópsia deste local. Contudo a baixa sensibilidade deste procedimento mostra que muitos doentes seriam sub diagnosticados se apenas fossem efetuadas biópsias nesta região. Os autores consideram que as biópsias devem ser realizadas em todas as áreas suspeitas.

O protocolo preconiza que se inicie tratamento médico e cirúrgico em todos os doentes com o diagnóstico de RSFIA “confirmada” ou “provável”.

### **Tratamento**

O tratamento inclui a correção da imunodeficiência de base, a terapêutica médica com antifúngicos sistémicos e o desbridamento cirúrgico.

A maioria dos autores concorda que a combinação do desbridamento cirúrgico com a administração de anfotericina B proporcionam a melhor escolha de tratamento.<sup>4,8,9,14,23</sup>

Os consensos e as “*Guidelines*” analisadas neste trabalho recomendam a utilização e/ou a associação de voriconazole quando espécies de *Aspergillus* são identificadas.<sup>19,21</sup>

Apesar da resolução da contagem neutrofilica parecer ser essencial, o desbridamento cirúrgico tem sido proposto como um fator de bom prognóstico. As razões para estes resultados e a importância do desbridamento cirúrgico possivelmente estão relacionadas com: o atraso na progressão da doença e ganho de tempo para a recuperação da medula óssea; diminuição da carga fúngica; remoção do tecido desvitalizado propício

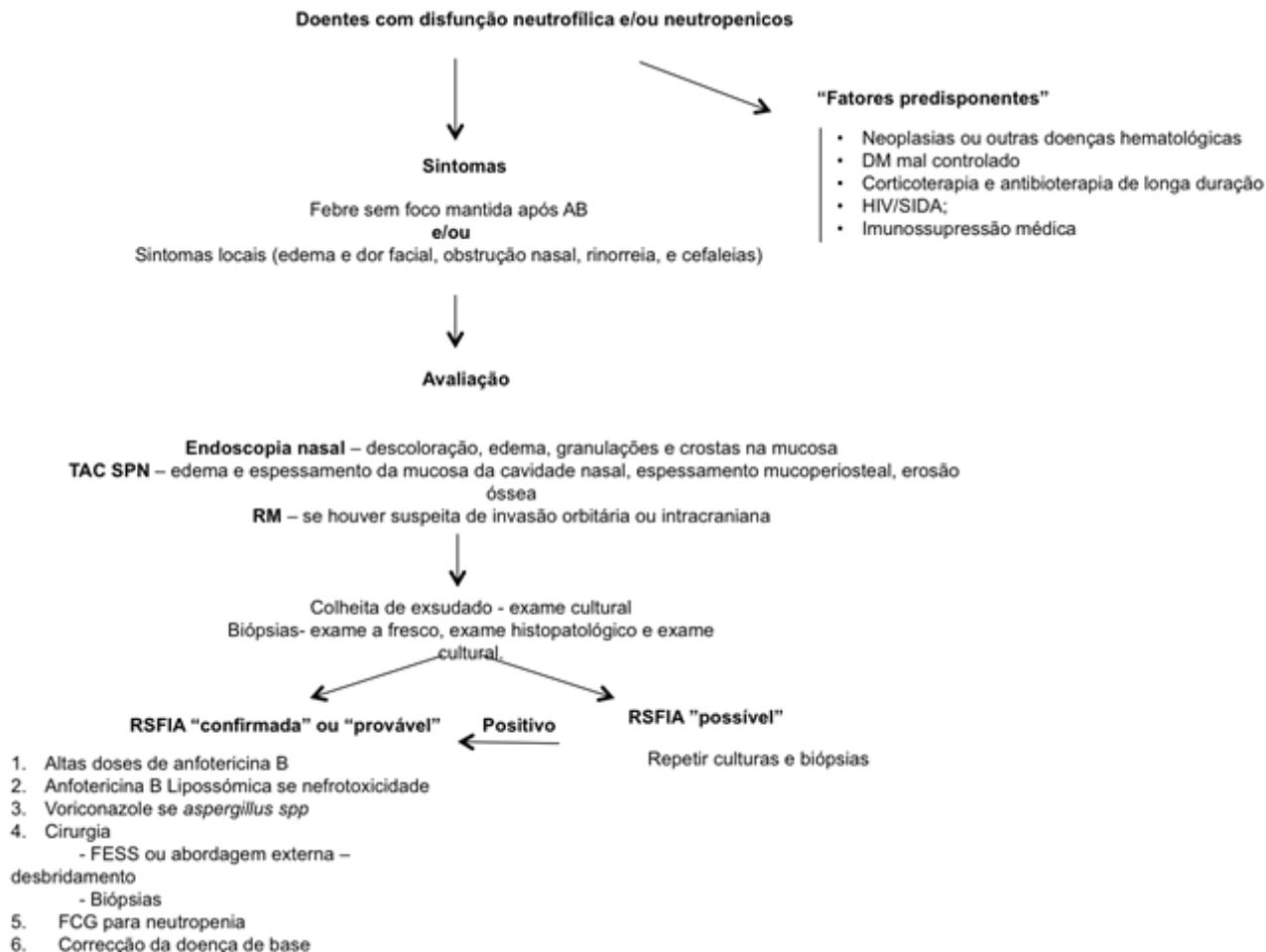
para o crescimento de fungos; aumento da eficácia dos agentes anti fúngicos nos tecidos infectados; melhoria da ventilação nasal e da monitorização da doença; e ainda com a obtenção de amostras para cultura e exame histológico.

### **Prognóstico**

Apesar do progresso no tratamento médico e cirúrgico as taxas de mortalidade por RSFIA permanecem elevadas. Os autores especulam que a aplicação futura deste protocolo possa ter repercussões positivas no prognóstico destes doentes.

### **CONCLUSÕES**

Um algoritmo de identificação e tratamento de doentes com RSFIA é apresentado pelos autores. Doentes com fatores predisponentes devem ser identificados, avaliados por endoscopia nasal e exames de imagem, a colheita de amostras de tecido deve ser efetuada em áreas suspeitas e enviadas para exame direto, histopatológico e cultural. Uma vez estabelecido o diagnóstico de RSFIA “confirmada” ou “provável”, a cirurgia é realizada para o desbridamento completo, enquanto se inicia tratamento com anti fúngicos. O protocolo inclui ainda questões sobre o diagnóstico, tratamento e follow-up.



## Referências Bibliográficas

- 1.Thompson GR, Patterson TF. Fungal disease of the nose and paranasal sinuses. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Fev;129:321–326.
- 2.Chakrabarti A, Sharma C. Paranasal Sinus Mycoses. *Indian Jchest Dis Allied Sc.* 2000; 42:293-304.
- 3.DeShazo RD, Chapin K, Swain R. Fungal sinusitis. *N Eng J Med.* 1997; 337:254–259.
- 4.Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.* 2009;119(9): 1809–1818.
- 5.PariKh SL, Venkatraman G, DelGaudio JM. Invasive Fungal Sinusitis: A 15-year Review from a Single Institution. *Am j Rhinol.* 2004;18:75-81.
- 6.Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival Outcomes in Acute Invasive Fungal Sinusitis: A systematic Review and Quantitative Synthesis of Published Evidence. *Laryngoscope.* 2013 May;123(5):1112-8.
- 7.DelGaudio JM, Clemson LA. An Early Detection Protocol for Invasive Fungal Sinusitis in Neutropenic Patients Successfully Reduces Extent of Disease at Presentation and Long Term Morbidity. *Laryngoscope* 2009 Jan;119(1):180-3.
- 8.Gillespie MB, O'Malley BW Jr, Francis HW. An approach to fulminant invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised host. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998 May;124(5):520-6.
- 9.DelGaudio JM, Swain RE Jr, Kingdom TT, Muller S, et al. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Feb;129(2):236-40.
- 10.Takahashi H, Hinohira Y, Hato N, Wakisaka H, et al. Clinical features and outcomes of four patients with invasive fungal sinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Apr;38(2):289-94.
- 11.Anselmo-Lima WT, Lopes RP, Valera FC, Demarco RC. Invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *Rhinology.* 2004 Sep;42(3):141-4.
- 12.Chen CY, Sheng WH, Cheng A, Cheb YC, et al. Fungal sinusitis in patients with hematological malignancy: 15 years experience in a single university hospital in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2011 Sep; 22;11:250.
- 13.Zappasodi P, Rossi M, Castagnola C, Pagella F, et al. Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. *Ann Hematol.* 2010 Jul;89(7):737-9.
- 14.Süslü AE, Öğretmenoğlu O, Süslü N, Yücel OT, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009 Jan; 266(1):77-82.
- 15.Finkelstein A, Contreras D, Pardo J, Cruz JP. Paranasal sinuses computed tomography in the initial evaluation of patients with suspected invasive fungal rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2011 August; 011;268 (8):1157-1162.
- 16.Gillespie MB, Huchton DM, O'Malley BW. Role of middle turbinate biopsy in the diagnosis of fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2000 Nov;110(11):1832-6.
- 17.Howells RC, Ramadan HH. Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2001 Jul-Aug;15(4):255-61.
- 18.Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Oct;137(10):1005-10.
- 19.Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG-NIAID) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:1813-1821.
- 20.Ghadiali MT, Deckard NA, Farooq U, Astor F, et al. Frozen-section biopsy analysis for acute invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 May;136(5):714-9.
- 21.Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, et al. Treatment of Aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46:327.
- 22.Monroe MM, Max McLean BA, Sautter N, Wax MK. Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience With 29 Patients. *Laryngoscope.* 2013 Jul;123(7):1583-7.
- 23.Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, et al. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Nov;143(5):614-20.