



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

**PERFIL MICROBIOLÓGICO DO MEATO MÉDIO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação de Mestrado

Alessandro Tunes Barros

Salvador – Bahia
Brasil
2009



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

PERFIL MICROBIOLÓGICO DO MEATO MÉDIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Autor:

Alessandro Tunes Barros

Orientador:

Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP

B 277 Barros, Alessandro Tunes
Perfil microbiológico do meato médio de pacientes pediátricos com Fibrose
Cística./Alessandro Tunes Barros. – Salvador: Escola Bahiana de Medicina e
Saúde Pública, 2009.

84 if.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde
Humana. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/ EBMSP, 2009.
Orientador: Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi.

1. Fibrose Cística. 2. Meato médio 3. Perfil microbiológico I. Título.

CDU: 616-056.7



PERFIL MICROBIOLÓGICO DO MEATO MÉDIO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA

Alessandro Tunes Barros

Folha de Aprovação

Comissão Examinadora

Profa. Dra Maria Fernanda Rios Grassi
Profa. Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Pesquisadora Associada da Fundação Oswaldo Cruz
Doutora em Imunologia – Université de Paris VII

Profa. Dra. Regina Terse Trindade Ramos
Profa. Adjunta da Faculdade de Medicina da UFBA
Doutora em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr. Marcelo Chalhoub Coelho Lima
Prof. Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Doutor em Medicina pela Universidade Federal da Bahia

“Não deixe que a saudade sufoque, que a rotina acomode, que o medo impeça de tentar. Desconfie do destino e acredite em você. Gaste mais horas realizando que sonhando, fazendo que planejando, vivendo que esperando, porque, embora quem quase morre esteja vivo, quem quase vive já morreu.”

Luís Fernando Veríssimo

DEDICATÓRIA

A DEUS, pelo milagre da vida e por sua presença constante.

Aos pacientes que depositaram em mim e toda a equipe a esperança de viver bem, e nos trazem confiança, alegrias, desafios e oportunidades inimagináveis.

A minha mãe, Mauricéa, que sempre me trará luz e recordações inesquecíveis.

Ao meu pai, Walter, pelo apoio incondicional e amizade eterna, e à minha irmã, Juliana, pelo incentivo.

A Maria das Graças, pelo amor e conforto.

A minha família e amigos, pelos exemplos de coragem e alegria de viver.

INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

HEOM – Hospital Especializado Octávio Mangabeira

FBDC – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

FIOCRUZ-Bahia – Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz

FONTES DE FINANCIAMENTO

SUS – Sistema Único de Saúde, Ministério da Saúde.

EQUIPE

Alessandro Tunes Barros – Médico otorrinolaringologista, Mestrando do curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública da Fundação Bahiana para Desenvolvimento da Ciências;

Maria Fernanda Rios Grassi – Médica, Doutora em Imunologia, Profa Adjunta da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública: orientadora;

Maria Angélica Santana – Médica pneumologista, Doutora em Medicina e Coordenadora do Centro de Referência de Fibrose Cística (CRFC) do Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM).

Regina Terse – Médica pneumologista, Mestre e Doutora em Medicina, Profa Adjunta da Faculdade de Medicina da UFBA;

Joice Neres Reis Pedreira – Microbiologista da Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz e Profa da Faculdade de Farmácia da UFBA.

Ana Lúcia Diniz – Fisioterapeuta do Centro de Referência de Fibrose Cística do Hospital Especializado Octávio Mangabeira.

Vilma Paixão – Microbiologista do Centro de Referência de Fibrose Cística do Hospital Especializado Octávio Mangabeira.

Tânia Fraga Barros – Microbiologista e Profa da Faculdade de Farmácia da UFBA.

Tamy Fagundes – Aluna do curso de Farmácia da UFBA.

Equipe multiprofissional – Centro de Referência de Fibrose Cística do Hospital Especializado Octávio Mangabeira

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Maria Angélica de Santana – pelo exemplo de amor aos pacientes e fundamental apoio para realização deste trabalho;

A Profa. Dra. Regina Terse – pelo espírito de dedicação aos pacientes e confiança constantes;

A Profa. Dra. Maria Fernanda Rios Grassi – pelo exemplo de caráter, organização;

A Profa. Dra. Joice Neres Reis Pedreira – pelo inestimável apoio e clareza científica;

A Ana Lúcia Diniz – pelo exemplo de comprometimento com os pacientes e valiosa colaboração;

A Vilma Paixão – pela imprescindível colaboração e extrema boa vontade;

A Profa. Dra. Tânia Fraga Barros – pelo grande apoio para este trabalho;

A Tamy Fagundes – pela colaboração intensa e disponibilidade;

À Equipe multiprofissional do CRFC do HEOM – que muito contribuíram na concretização deste trabalho.

ÍNDICE

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS _____	11
ÍNDICE DE TABELAS _____	12
ÍNDICE DE FIGURAS _____	13
I. RESUMO _____	14
II. INTRODUÇÃO _____	15
III. REVISÃO DA LITERATURA _____	17
III.1. Fibrose Cística e doença das vias aéreas _____	17
III.2. Microbiologia dos seios paranasais na Fibrose Cística I _____	23
IV. OBJETIVOS _____	25
IV.1. Objetivo primário _____	25
IV.2. Objetivos secundários _____	25
V. JUSTIFICATIVA _____	26
VI. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS _____	27
VI.1. Desenho do estudo _____	27
VI.2. População estudada _____	27
VI.3. Critérios de inclusão _____	27
VI.4. Critérios de exclusão _____	27
VI.5. Estratégia da seleção _____	28
VI.6. Coleta de amostras de meato médio e escarro _____	28
VI.7. Análise citológica e microbiológica _____	30
VI.8. Tomografia Computadorizada dos seios paranasais _____	30
VI.9. Análise estatística _____	31

VI.10. Aspectos éticos _____	32
VII. RESULTADOS _____	33
VII.1. Características demográficas, clínicas, nasoendoscópicas e tomográficas _	33
VII.2. Perfil microbiológico do meato médio e do escarro _____	36
VII.3. Perfil microbiológico versus perfil citológico do meato médio _____	38
VII.4. Concordância das culturas do meato médio e do escarro _____	39
VIII. DISCUSSÃO _____	41
IX. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS _____	45
X. CONCLUSÕES _____	46
XI. ABSTRACT _____	47
XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	48
XIII. ANEXOS _____	54
XIII.1. Termo de consentimento livre e esclarecido _____	54
XIII.2. Escore de Shwachman-Kulczycki _____	56
XIII.3. Questionário padronizado _____	57
XIII.4. Escore de Lund-Mackay _____	58
XIII.5. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa _____	59
XIII.6. Artigo _____	60

ÍNDICE DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CO ₂	Gás Carbônico
CRFC	Centro de Referência em Fibrose Cística
DP	Desvio Padrão
FC	Fibrose Cística
HEOM	Hospital Especializado Óctávio Mangabeira
H&E	Hemoatxilina e Eosina
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de massa corpórea
MM	Meato Médio
mm	Milímetros
NaCl	Cloreto de Sódio
<i>P</i>	Valor de Probabilidade
PEPI	Computer Program for Epidemiologists
PMNs	Polimorfonucleares Leucócitos
RSC	Rinossinusite Crônica
SCN	<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TC	Tomografia Computadorizada
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1	Características demográficas de 56 pacientes com Fibrose Cística_____	33
Tabela 2	Características clínicas, endoscópicas e tomográficas de 56 pacientes com Fibrose Cística_____	34
Tabela 3	Perfil microbiológico do meato médio e do escarro de 56 pacientes com Fibrose Cística_____	37
Tabela 4	Frequência dos principais patógenos no meato médio e no escarro de acordo com a faixa etária _____	38
Tabela 5	Perfil microbiológico versus perfil citológico do meato médio de 54 pacientes com Fibrose Cística_____	39
Tabela 6	Concordância das culturas pareadas do meato médio e do escarro para bactérias específicas_____	40
Tabela 7	Comparação das concordâncias das culturas do meato e escarro entre os grupos com e sem achados citológicos inflamatórios no meato médio_____	40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela criação de um ambiente favorável à colonização bacteriana_____	21
Figura 2	Hipertrofia adenoidiana obstrutiva em um dos pacientes do estudo_____	34
Figura 3	Drenagem purulenta em meato médio em um dos pacientes do estudo_____	35
Figura 4	TC coronal mostrando opacificação de seios maxilares, etmóide e complexo óstio-meatal em um dos pacientes do estudo_____	35
Figura 5	TC coronal mostrando opacificação do meato médio bilateralmente em um dos pacientes do estudo_____	36

I. RESUMO

PERFIL MICROBIOLÓGICO DO MEATO MÉDIO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS COM FIBROSE CÍSTICA

Introdução/Objetivos. Considerando o potencial para infecção cruzada entre as vias aéreas superiores e inferiores, culturas do escarro podem refletir a bacteriologia dos seios paranasais. Este estudo procurou definir o perfil microbiológico do meato médio (MM) e compará-lo a culturas pareadas do escarro de pacientes pediátricos ambulatoriais com Fibrose Cística (FC).

Desenho do Estudo. Descritivo-analítico do tipo corte transversal. **Casuística, material e métodos.** A microbiologia dos seios paranasais foi definida através da cultura do MM assistida por endoscopia nasal. As amostras do meato médio e do escarro foram coletadas de 56 pacientes para cultura aeróbica e de fungos. Foi realizada contagem semi-quantitativa de leucócitos polimorfonucleares (PMN) das amostras do MM. **Resultados.** A idade média foi de 9 ± 4 anos. No meato médio, *Staphylococcus aureus* (37%), *Staphylococcus* coagulase-negativo (25%), *Neisseria sp.* (14%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) e *Streptococcus pneumoniae* (7%) foram os microorganismos mais prevalentes. Considerando a contagem de PMN, 16 (29,6%) de 54 pacientes apresentaram infecção sinusal e os patógenos mais frequentemente isolados foram *Staphylococcus aureus* (62%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%) e *Streptococcus pneumoniae* (18%). A concordância das culturas pareadas do MM e do escarro foi significativamente maior naqueles pacientes com infecção no MM (69%). As concordâncias para *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* foram estatisticamente significantes (Kappa=0,76, IC 95%, 0,32-1; Kappa=0,82; IC 95%, 0,48-1; Kappa=0,43; IC 95%, 0,01-0,84, respectivamente). **Conclusão.** Os patógenos mais comuns no MM foram o típico espectro da FC (*Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*) e *Streptococcus pneumoniae*, os quais confirmaram potencial de infecção/contaminação pós-nasal das vias aéreas inferiores.

Palavras-chave. 1. Microbiologia; 2. Fibrose Cística; 3. Meato Médio; 4. Infecção; 5. Escarro.

II. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é a doença autossômica recessiva mais frequente nas populações com descendência européia, com uma incidência estimada de 1:2000 a 1:8000 nascidos vivos¹⁻³. Mutações no gene regulador de condutância transmembrana da Fibrose Cística (CFTR) levam a disfunção da proteína CFTR, a qual regula o transporte do íon cloro através da membrana apical das células epiteliais⁴. O defeito na secreção de cloro e a hiperabsorção de sódio resulta numa depleção de líquido na superfície das vias aéreas, criando um muco anormalmente viscoso e espesso, o qual é responsável pela redução no transporte mucociliar e conseqüente suscetibilidade a infecções e inflamação das vias aéreas⁵⁻⁸.

Nesta doença multissistêmica, os pacientes comumente apresentam evolução para doença crônica das vias aéreas superiores e inferiores com infecções agudas recorrentes e crônicas. As infecções do trato respiratório inferior respondem pelo maior impacto na morbidade e mortalidade⁶. A *Pseudomonas aeruginosa* é a bactéria mais prevalente nas mortes relacionadas a infecção pulmonar^{9,10}. A rinossinusite crônica (RSC) associada a infecção por este patógeno é comumente descrita nos pacientes com FC¹¹. As evidências radiológicas de rinossinusite constituem achados praticamente universais nesta população, embora a doença nasossinusal sintomática seja bem menos freqüente. Devido a persistência dos sintomas, a RSC afeta a qualidade de vida dos pacientes com FC e pode estar implicada no aumento de exacerbações agudas da doença pulmonar, provavelmente por atuar como um verdadeiro reservatório bacteriano com drenagem crônica de secreções para as vias aéreas inferiores. A colonização do trato respiratório superior e inferior por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* idênticos (fenotípica e genotipicamente) tem sido investigada em pouco estudos e existe um potencial para infecções cruzadas entre estes dois sítios¹¹⁻¹⁶.

As estratégias de tratamento para as infecções bacterianas das vias aéreas em pacientes com FC dependem, entre outros fatores, da detecção consistente dos patógenos. Em contraste com os processos infecciosos pulmonares, a terapia antimicrobiana para RSC em pacientes com FC é na maioria das vezes empírica, especialmente na população pediátrica, devido a aplicação limitada na rotina clínica do padrão ouro que constitui a punção do seio maxilar. A cultura do meato médio assistida por endoscopia nasal é um método alternativo validado em pacientes com rinosinusite aguda e crônica^{17,18}. O meato médio representa não apenas o seio maxilar, mas a via de drenagem de todos os seios paranasais anteriores.

Até o momento, poucos estudos investigaram a microbiologia do meato médio de pacientes com FC¹⁹ e não há consenso se os patógenos das vias aéreas superiores estão implicados nos processos infecciosos do trato respiratório inferior destes pacientes. Este estudo procurou definir a flora microbiana do meato médio e compara-la com o espectro de patógenos das vias aéreas inferiores detectados através de cultura do escarro de pacientes pediátricos ambulatoriais com FC. Com um conhecimento mais profundo dos dados microbiológicos, um componente importante da FC, estratégias de diagnóstico e tratamento mais apropriadas poderão ser atingidas.

III. REVISÃO DA LITERATURA

III.1. FIBROSE CÍSTICA E DOENÇA DAS VIAS AÉREAS

A Fibrose Cística (FC) ou mucoviscidose, descrita pela primeira vez por Fanconi *et al.*²⁰ em 1936, é a doença genética de herança autossômica recessiva, multissistêmica, progressiva e letal mais comum da população caucasiana, com média de sobrevida de 37,4 anos^{8,20}. Apresenta manifestações clínicas altamente heterogêneas e, por esse motivo, o diagnóstico pode ocorrer desde o nascimento até a vida adulta. Cerca de 5% dos indivíduos caucasianos são portadores do gene da FC, e estima-se que, em média, 1:2.500 nascidos vivos nesta população serão afetados pela doença^{1-3,21}. No Brasil, Raskin *et al.* observaram prevalência variável de acordo com a região geográfica e o grau de miscigenação, de 1:2.000 nos estados do sul a 1:10.000 no estado de São Paulo²². A prevalência estimada em euro-brasileiros é de 1:7576, enquanto em afro-brasileiros é de 1:14085^{23,24}. No Brasil, estima-se que nasçam a cada ano entre 700 a 800 crianças com FC. No entanto, há estimativas de que menos de 10% do total anual de casos são diagnosticados, o que confere uma impressão errônea de baixa incidência na população brasileira²⁵. Em relação a sobrevida dos afetados brasileiros após o diagnóstico, dados do Registro Latino-Americano de Fibrose Cística publicados em 1991 apontam para um tempo médio de 3 anos, sendo que apenas 20% sobreviveram mais de 6 anos²⁶.

Em 1985, o gene da FC foi localizado no braço longo do cromossomo 7. Em 1989 foi clonado, seqüenciado e identificada sua mutação mais freqüente^{4,27-29}. Esse gene codifica a proteína reguladora de condutância transmembrana da Fibrose Cística (CFTR-Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator protein), cuja função é o transporte ativo de cloro através da membrana apical de células epiteliais. Mais de 1.500 mutações deste gene já foram descritas e suas respectivas prevalências variam conforme a população estudada. A mutação mais

comum na população mundial é a Delta F 508, embora outras, como G542X, G551D, N1303K e W1282X, possam ser relativamente freqüentes, dependendo da origem étnica^{30,31}. Na Bahia, Moura Costa *et al.*³² determinaram a freqüência alélica da mutação Delta F 508 em 8,6% dos pacientes com FC, valor baixo em comparação a freqüência de 47% encontrado na população brasileira com ascendência européia. Isto é explicado pelo elevado grau de miscigenação e uma base molecular altamente heterogênea para FC. As mutações no gene da FC podem ocasionar graus variáveis de alteração na expressão e função da proteína CFTR, e, além disso, existe uma sensibilidade variável dos diversos tecidos à função da CFTR, isto é, alguns órgãos só apresentam alterações quando a função da proteína está drasticamente reduzida ou ausente (por exemplo, o pâncreas), enquanto outros órgãos exibem alterações mesmo quando existe função residual da proteína CFTR (exemplo: ductos deferentes). Isso pode, pelo menos em parte, explicar a variedade de manifestações clínicas da doença, mas que de maneira geral, sempre apresenta, em grau variado:

1. concentrações anormais de íons inorgânicos nas secreções das glândulas sudoríparas, com níveis aumentados de cloro e sódio no suor;
2. aumento da viscosidade das secreções das glândulas mucosas com obstrução de ductos e canalículos, perdas funcionais, lesões inflamatórias e fibróticas progressivas, nos órgãos de secreção exócrina;
3. grande susceptibilidade a infecções respiratórias agudas e crônicas por determinados patógenos, particularmente *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, complexo *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*.

Esta última característica marcante da FC resulta em complicações pulmonares que são responsáveis por maior parte da morbi-mortalidade nestes pacientes³³⁻³⁵. Sabe-se que indivíduos portadores de FC não apresentam qualquer tipo de déficit imunológico detectável,

e excetuando-se as infecções respiratórias, não têm maior susceptibilidade a infecções de outros sítios quando comparados a indivíduos da mesma idade³⁶. Nas últimas décadas, os mecanismos que correlacionam o defeito genético básico à susceptibilidade a infecções respiratórias por bactérias específicas têm sido exaustivamente estudados, especialmente os que se referem à infecção por *Pseudomonas aeruginosa*³⁷⁻³⁹. Entre os mecanismos propostos, ressalta-se:

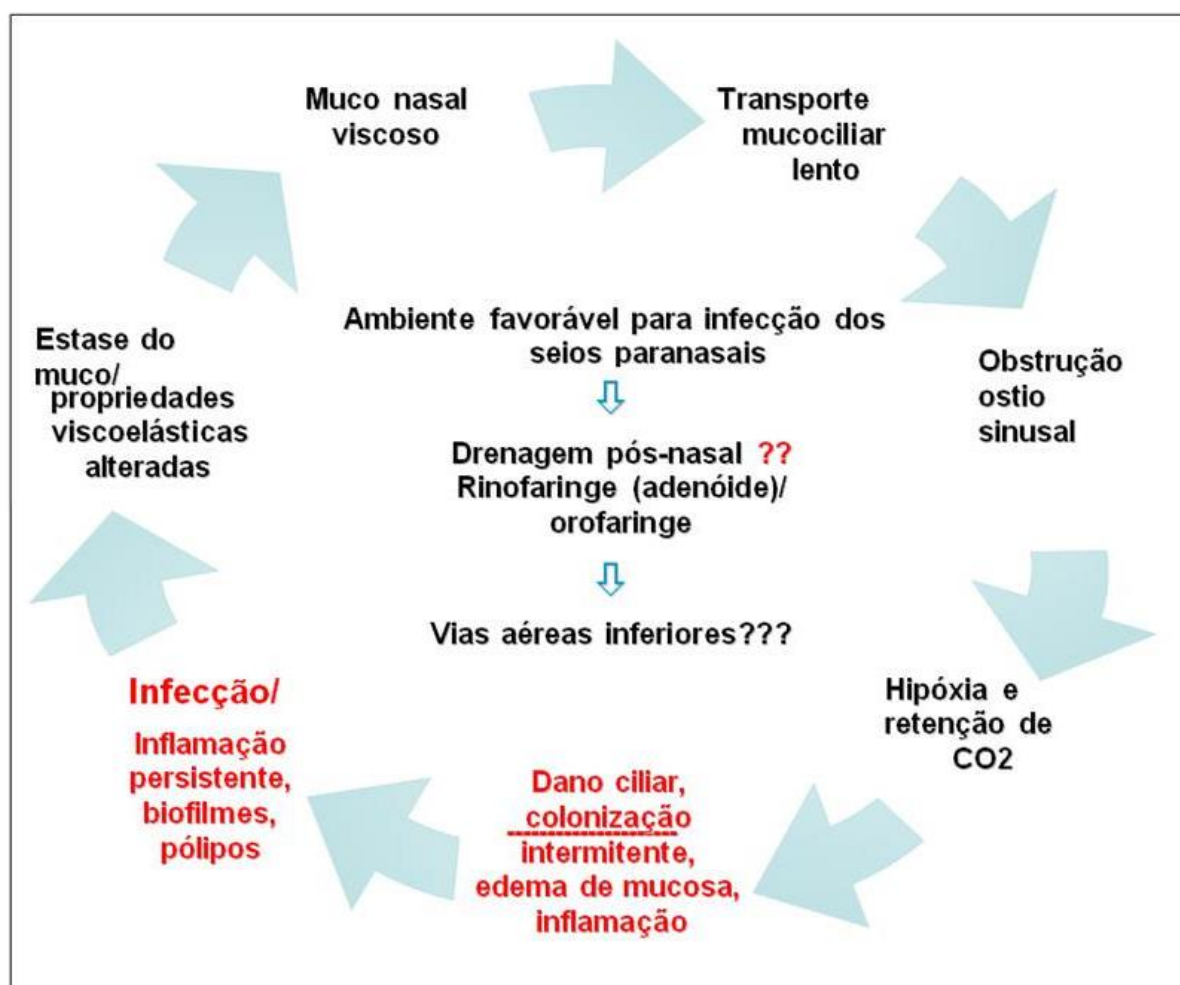
1. Maior aderência da *Pseudomonas aeruginosa* a células do epitélio respiratório (acidificação deficiente de vesículas intracitoplasmáticas resulta na formação da Asialo GM1, uma glicoproteína de superfície que pode atuar como receptor para ligação da *P. aeruginosa* ao epitélio);
2. Alterações na internalização da *Pseudomonas aeruginosa* pelo epitélio respiratório portador de genes CFTR mutantes, um dos mecanismos importantes na defesa do hospedeiro;
3. Alterações das características do líquido que recobre o epitélio das vias aéreas. O uso de modelos experimentais sofisticados tem demonstrado que a concentração de NaCl no líquido que recobre o epitélio respiratório está aumentada e que este aspecto tem uma influência direta nas propriedades antimicrobianas deste líquido, exercida por substâncias conhecidas como beta defensinas humanas;
4. Alterações do transporte mucociliar e redução do volume e do teor de oxigênio do líquido que recobre o epitélio respiratório, contribuindo para a persistência bacteriana e estimulando o fenótipo mucóide da *Pseudomonas aeruginosa*.

A maioria dos pacientes (50%-75%) apresenta colonização das vias aéreas inferiores por *Pseudomonas aeruginosa*, o que acontece de forma progressiva com a idade. Nos primeiros 2 anos há uma predominância por *Staphylococcus aureus* e depois a *Pseudomonas*

aeruginosa passa a predominar³⁶. Um estudo de prevalência de patógenos num centro de referência de Salvador demonstrou alta taxa (80%) de colonização por *Pseudomonas aeruginosa* nos primeiros 2 anos de vida⁹. Esse processo de colonização, que inicialmente é intermitente e superficial, torna-se invasivo, com instalação de processo inflamatório-infeccioso persistente, associado a exacerbações agudas, caracterizado por alterações de graus variados no sistema respiratório, incluindo sintomas de obstrução brônquica, pneumonias recorrentes, bronquiectasias, atelectasias, além de rinossinusites.

A prevalência de rinossinusite em crianças é alta, estimando-se que 100% delas têm alterações radiológicas nos seios paranasais⁴⁰. Embora a RSC sintomática seja menos freqüente, ela afeta a qualidade de vida dos pacientes com FC, devido a persistência dos sintomas⁴¹. Pólipos nasossinusais são encontrados frequentemente (6 a 57% dos pacientes com FC), de tal modo que diante de uma criança com pólipos deve-se considerar inicialmente o diagnóstico de FC⁴¹⁻⁴³. Segundo Ramsey *et al.*⁴⁴, aproximadamente 20% dos pacientes com FC irão requerer cirurgia dos seios paranasais. A RSC comumente está associada a obstrução nasal, hiposmia/anosmia, podendo causar deformidades do esqueleto nasal externo e cefaléias, mais frequentemente encontrados durante a adolescência.

A doença dos seios paranasais causa substancial morbidade na população geral, podendo também trazer impacto sobre o trato respiratório inferior. Em pacientes com asma, a rinossinusite está associada a aumento da reatividade das vias aéreas inferiores e agravamento dos sintomas⁴⁵. A relação entre a doença nasossinusal e o acometimento pulmonar na FC ainda é bastante discutida, acreditando-se que o comprometimento sinusal pode exarcebar o quadro pulmonar, visto que apresentaria potencial para servir como reservatório bacteriano. A combinação de alguns fatores pode ser responsável pela criação de um ambiente favorável para o estabelecimento de colonização/infecção bacteriana dos seios paranasais e contaminação/infecção pós-nasal das vias aéreas inferiores (Figura 1).



FONTE: adaptada de Thomé D.C., Voegels R.L, 2002⁴⁶.

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela criação de um ambiente favorável à colonização/infecção bacteriana das vias aéreas.

Assim, após tratamento cirúrgico e clínico intensivo dos seios paranasais de pacientes com FC, foi demonstrada uma redução na frequência de internamentos hospitalares e exacerbações agudas pulmonares⁴⁷. Em outro estudo, não foi observada mudança no clone de *Pseudomonas aeruginosa* nas vias aéreas inferiores de pacientes com FC antes e após o transplante pulmonar, assumindo-se, portanto, a existência deste reservatório bacteriano nos seios paranasais e na traquéia, que serviu de fonte de contaminação pulmonar pós-transplante¹². Dosanjh *et al.*¹⁴ encontrou uma elevada correlação entre as culturas dos seio

maxilar e do escarro/tubo endotraqueal, demonstrando haver um potencial de infecção cruzada entre os seios paranasais e o trato respiratório inferior. Holzmann *et al.*¹¹ demonstraram uma redução na incidência de traqueobronquites e pneumonia, assim como uma tendência de redução na incidência de bronquiolite obliterante após tratamento bem sucedido da infecção dos seios paranasais de pacientes com FC submetidos a transplante pulmonar. Por sua vez, em estudo de uma população pediátrica com FC, Roby *et al.*¹⁶ observaram que na medida em que os pacientes cresciam, aumentavam-se as chances de aparecimento de infecções tanto nos tratos respiratórios superior como inferior, mas que estas iniciavam no trato superior em pacientes menores e com passar do tempo atingiam o trato inferior. Em estudo utilizando técnica de genotipagem, o mesmo clone de *Staphylococcus aureus* foi isolado nas narinas e nos pulmões de 67% dos pacientes com FC¹³. Mainz *et al.*¹⁵ observaram uma concordância genotípica elevada entre as bactérias isoladas nas vias aéreas superiores e inferiores de pacientes com FC, com chance de detecção nas vias aéreas superiores de 15 vezes para o *Staphylococcus aureus* e de 88 vezes para a *Pseudomonas aeruginosa* após já ter sido detectada na vias aéreas inferiores. No entanto, Taylor *et al.*⁴⁸, em estudo comparativo das culturas do swab do assoalho nasal e do escarro/swab faríngeo, em uma população pediátrica, encontraram uma baixa correlação entre as vias aéreas superiores e inferiores. Da mesma forma, Shapiro *et al.*⁴⁹ observaram que as espécies de bactérias isoladas no seio maxilar de pacientes com FC raramente eram encontradas como microorganismos predominantes nos resultados das culturas do escarro, da orofaringe ou dos aspirados da nasofaringe. Em uma coorte retrospectiva de pacientes com FC que realizaram cirurgia dos seios paranasais pré-transplante pulmonar e/ou cardíaco, foram observados rápida recolonização dos enxertos pulmonares e mesmas taxas de sobrevida que pacientes não submetidos ao procedimento sinusal, sugerindo pouco benefício destas cirurgias sinusais pré-transplantes⁵⁰.

III.2. MICROBIOLOGIA DOS SEIOS PARANASAIS NA FIBROSE CÍSTICA

A antibioticoterapia para a rinosinusite aguda bacteriana geralmente é simples, porque os microorganismos responsáveis já estão bem estabelecidos. Os agentes mais comuns são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*, seguidos por *Streptococcus sp*, *Neisseria sp* e *Staphylococcus aureus*^{51,52}. Nas crianças, os mais freqüentes são o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e a *Moraxella catarrhalis*, seguidos por outros estreptococos e estafilococos⁵³. Em contraste, o tratamento médico das RSC é mais complexo, devido ao fato de a maioria dos pacientes falharem a um primeiro curso de antibioticoterapia, além da dificuldade em definir os patógenos tipicamente envolvidos⁵⁴. Apesar disso, já existem muitos estudos que procuraram identificar os microorganismos mais frequentemente associados a RSC, através da coleta de amostras do meato médio, dos seios etmoidais e do seio maxilar (punção maxilar), utilizando métodos de cultura, além da detecção de biofilmes (microscopia eletrônica). Os organismos mais frequentemente isolados nas culturas são *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Streptococcus α-hemolítico*, *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos gram-negativos e bactérias anaeróbias^{55,56}. Em crianças, os patógenos mais freqüentes são os mesmos envolvidos na rinosinusite aguda (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*)^{57,58}. Com o emprego mais recente da microscopia eletrônica nos estudos microbiológicos, já se observou biofilmes de *Pseudomonas aeruginosa*, de *Staphylococcus aureus* e de *Staphylococcus coagulase-negativo* em pacientes com RSC⁵⁹.

No entanto, quanto a microbiologia dos seios paranasais na FC, a grande maioria dos estudos limita-se a investigações em populações não pediátricas com utilização de punção maxilar como técnica de coleta de amostras para cultura microbiológica. No estudo de Shapiro *et al.*⁴⁹, os organismos predominantes foram *Pseudomonas aeruginosa* (43%), *Haemophilus influenzae* (30%), anaeróbios (15%) e *Streptococcus α-hemolítico* (15%).

Eggesbo *et al.*⁶⁰ observaram em dez pacientes maior prevalência de *Pseudomonas aeruginosa*, seguido de *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. Holzmann *et al.*¹¹ encontraram mais frequentemente a *Pseudomonas aeruginosa* (49,5%), seguido de *Staphylococcus* coagulase-negativo (8,7%) e *Staphylococcus aureus* (8,7%). Em um dos poucos estudos envolvendo a população pediátrica, Muhlebach *et al.* identificaram como patógeno mais prevalente, em pacientes cirúrgicos, o *Staphylococcus aureus* (49%), seguido da *Pseudomonas aeruginosa* (42%) e *Haemophilus influenzae* (22%). No Brasil, existem apenas dois estudos avaliando a microbiologia dos seios paranasais em FC. No estudo de Sakano *et al.*⁶¹, em uma população predominantemente pediátrica, o agente mais prevalente foi a *Pseudomonas aeruginosa*, seguido do *Staphylococcus aureus*. No outro estudo brasileiro, pioneiro em toda literatura pesquisada, Franche *et al.*¹⁹ investigaram a microbiologia do meato médio (aspirado da secreção) em uma população geral de 23 pacientes com FC, encontrando como agente mais prevalente o *Staphylococcus aureus* (27%), seguido da *Pseudomonas aeruginosa* (18%), *Haemophilus influenzae* (18%) e *Streptococcus pneumoniae* (18%).

IV. OBJETIVOS

IV.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Descrever o perfil microbiológico das vias aéreas superiores (meato médio) e inferiores (escarro) em pacientes pediátricos com Fibrose Cística de um centro de referência de Salvador.

IV.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar a associação entre os diferentes microorganismos e alterações citológicas;
- Avaliar se há concordância entre os perfis microbiológicos das vias aéreas superiores (meato médio) e inferiores (escarro);
- Descrever as alterações cito-morfológicas das vias aéreas superiores (citologia nasal, endoscopia nasal e tomografia de seios paranasais).

V. JUSTIFICATIVA

São cada vez mais evidentes os benefícios que o tratamento intensivo da doença nasossinusal pode trazer aos pacientes com FC. Para isto, a equipe multidisciplinar (incluindo o otorrinolaringologista) deve valer-se de meios adequados para o diagnóstico correto do quadro nasossinusal. Além da anamnese, do exame físico, da endoscopia nasal e dos exames radiológicos, é de fundamental importância o diagnóstico citológico e microbiológico, limitado na imensa maioria dos estudos, a amostras do seio maxilar. No Brasil existem apenas dois estudos sobre a microbiologia dos seios paranasais em pacientes com FC (no sul e sudeste). Um utiliza o aspirado do meato médio e outro a punção do seio maxilar. Por ser uma técnica referida pela maior parte dos pacientes como desconfortável, a punção maxilar fica muitas vezes restrita a crianças mais velhas e adultos colaborativos ou ainda a pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos nasossinusais. Devido à significativa correlação da microbiologia do meato médio e do seio maxilar, já demonstrada em diversos trabalhos, incluindo metanálises, realizou-se, no presente estudo, uma técnica simples e segura de coleta de amostra do meato médio para idealmente guiar e monitorar o tratamento da rinossinusite crônica nestes pacientes. É consenso que todos os pacientes com FC, independente de suas condições clínicas, devam realizar cultura da secreção do trato respiratório. O número de procedimentos é variável, mas quanto mais rigorosa a monitorização, melhor é o controle epidemiológico da colonização e infecção. Desta forma, buscando-se adotar conduta baseada em conhecimento real e não presumido dos múltiplos e específicos aspectos do acometimento respiratório (por exemplo: o padrão de sensibilidade aos antimicrobianos na rinossinusite crônica; concordância dos patógenos das vias aéreas superiores e inferiores), poderemos melhorar a qualidade de vida e aumentar a sobrevida destes pacientes.

VI. CASUÍSTICA, MATERIAL E MÉTODOS

VI.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo-analítico, do tipo corte transversal.

VI.2. POPULAÇÃO ESTUDADA

A população do estudo foi constituída por 56 pacientes pediátricos com FC acompanhados no ambulatório do Centro de Referência em Fibrose Cística (CRFC) do Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM), na cidade de Salvador, no período de dezembro de 2007 a junho de 2008. O diagnóstico de FC foi realizado conforme os critérios da *Cystic Fibrosis Foundation*⁶², confirmado por dois testes de cloro no suor anormais ou a presença de duas mutações conhecidas da doença. Os pacientes e seus pais foram informados sobre a natureza do estudo e a participação foi voluntária, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO XIII.1.). A cor dos pacientes foi auto-referida⁶³.

VI.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade entre 3 a 20 anos;
- Portadores de Fibrose Cística, com diagnóstico confirmado através de duas dosagens de cloro no suor ou estudo genético, acompanhados no ambulatório de Pneumologia Infantil, do Centro de Referência em Fibrose Cística do HEOM;

VI.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes:

- que não tenham apresentado aderência ao exame de endoscopia nasal;
- que não tenham permitido a coleta de escarro (espontâneo) durante a avaliação;
- em uso de alimentação parenteral ou sonda naso-enteral;
- com infecção pulmonar aguda requerendo terapia com antibióticos por via oral ou parenteral;
- os quais tenham usado antibióticos e corticosteróides tópicos, orais e/ou parenterais nas últimas 4 semanas que antecederam o envolvimento no estudo.

VI.5. ESTRATÉGIA DA SELEÇÃO

Os pacientes com Fibrose Cística consecutivamente atendidos pelo pneumologista pediátrico no ambulatório do CRFC, após registro dos dados médicos no prontuário, como o Escore de Shwachman-Kulczycki (ANEXO XIII.2.) e medidas de peso e altura, foram encaminhados ao consultório de otorrinolaringologia da mesma unidade. Os pacientes foram inicialmente avaliados pelo otorrinolaringologista através de anamnese e exame físico simples (otoscopia, rinoscopia anterior, orofaringoscopia) e selecionados por amostragem não-probabilística de conveniência, sendo convidados para assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido e aplicação de questionário padronizado (ficha - Anexo XIII.3.). Nesta ficha foram registrados os dados demográficos e dados relativos às manifestações clínicas otorrinolaringológicas.

VI.6. COLETA DE AMOSTRAS DO MEATO MÉDIO E ESCARRO

Após aplicação do questionário, os pacientes foram submetidos a exame de endoscopia nasal com coleta de amostras do meato médio. Duas amostras do meato médio por paciente foram coletadas unilateralmente, sob visão endoscópica, em todos os casos: uma

amostra para cultura e a outra para citologia. Rotineiramente, conchas nasais inferior e média, meato médio, recesso esfenoidal e nasofaringe foram avaliados para detecção da presença de pólipos, secreção purulenta e hipertrofia adenoidiana. O método foi realizado como se segue: inicialmente foi aplicada solução de oximetazolina a 0,25%-0,5% e lidocaína a 2% sob forma de spray em mucosa nasal. A endoscopia foi realizada retraído-se a asa nasal utilizando-se o telescópio de 2,7 mm e 30° da marca *Richards* (Germany) acoplado a microcâmara, sistema de gravação em DVD e fonte de luz (Komlux). Swabs alginatados ultrafinos estéreis (Puritan Products Co., Guilford, ME) foram cuidadosamente introduzidos no meato médio e girados em contato com a mucosa de região próxima ao ostio maxilar natural, até as fibras se umidificarem. A contaminação das amostras em região de vestibulo, septo e conchas nasais foi minimizada pela vasoconstricção tópica nasal acentuada e retração de qualquer intumescência de mucosa, como também através do rigoroso controle visual endoscópico da passagem nasal até o meato médio durante a introdução e retirada do swab. O primeiro swab foi colocado em meio de transporte de Stuart e encaminhado para o laboratório de microbiologia clínica do HEOM. O segundo swab do meato médio foi usado para realizar dois esfregaços, os quais foram fixados com álcool a 70% e enviados ao laboratório de patologia clínica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia. Durante as sessões de fisioterapia de rotina no CRFC do HEOM, realizadas após a conclusão dos procedimentos otorrinolaringológicos, as amostras de escarro espontâneo foram coletadas pela fisioterapeuta da unidade. As amostras do escarro e do meato médio foram imediatamente encaminhadas para análise microbiológica no laboratório de microbiologia clínica do HEOM.

VI.7. ANÁLISE CITOLÓGICA E MICROBIOLÓGICA

As amostras do meato médio e do escarro foram semeadas em placas contendo o meio de ágar chocolate, ágar sangue, ágar MacConkey, Sabouraud Dextrose ágar, e Burkholderia cepacea ágar base (oxid), incubado por período de 18-48h a 36°C. A análise micológica foi feita através de exame direto e cultura em meio de Sabouraud com cloranfenicol e cicloheximide (BBL). A incubação foi realizada sob temperatura ambiente, por no mínimo 3 semanas. O número de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) das amostras do meato médio foi determinado por método semi-quantitativo, utilizando-se duas técnicas diferentes, as colorações de Gram e a hematoxilina e eosina (H&E). Ambos os esfregaços foram examinados com magnificação de 1000x sob objetiva de imersão em óleo, independentemente dos resultados das culturas. Os PMNs foram contados em 20 campos de imersão em óleo, e a média da contagem de PMNs por campo foi calculada. Os resultados foram classificados em: numerosos (≥ 10 PMNs/campo), freqüentes (6-10 PMNs/campo), raros (1-5 PMNs/campo) e nenhum (0 PMN/campo)^{56,64}.

VI.8. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DOS SEIOS PARANASAIS

Três sítios anátomo-funcionais constantes, em correspondência com a avaliação microbiológica do meato médio realizada neste estudo, foram escolhidos para serem descritos: seio maxilar, etmóide anterior e complexo óstio-meatal. O grau de opacificação destes três sítios foi classificado conforme o escore de Lund-Mackay (ANEXO XIII.4.). Os escores para os seios maxilar e etmóide foram 0 – nenhuma opacificação, 1 – opacificação parcial e 2 – opacificação total, enquanto para o complexo óstio-meatal foram 0 – nenhuma opacificação e 2 – opacificação total. Todos os pacientes realizaram os exames dentro de no máximo 15 dias da coleta de amostras do meato médio e escarro, no Hospital Ana Nery, com

utilização de um aparelho multidetector de 64 canais (Toshiba), com confecção de cortes axiais e reconstruções multiplanares sem infusão de contraste endovenoso. O radiologista da unidade e o autor analisaram as imagens.

VI.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho amostral estimado foi de 56 pacientes, considerando-se os seguintes parâmetros: 1- nível de confiança de 95%; 2- uma prevalência estimada de 42% de *Staphylococcus aureus* no meato médio na população pediátrica com FC (prevalência estimada de 49% através da punção maxilar⁶⁵, sendo a correlação média da punção maxilar com o swab do meato médio de 84% deste valor^{17,18}); 3- diferença aceitável da prevalência de 13%. Esta análise foi realizada utilizando-se o programa PEPI versão 4.04. O teste de McNemar foi utilizado para acessar a significância da diferença entre duas proporções pareadas e o teste do qui-quadrado para a comparação de proporções. O erro aceitável foi de 5% ($p < 0,05$). Quando as amostras pareadas do meato médio e do escarro foram comparadas, considerou-se como concordância parcial os casos nos quais uma das espécies isoladas tanto no meato médio quanto no escarro constituía o organismo predominante em ambos os sítios e com concordância completa os casos com culturas de ambos os sítios demonstrando resultados idênticos. Foi admitida como concordância total a soma das concordâncias parciais e completas. O coeficiente Kappa foi utilizado para quantificar a concordância das culturas do meato médio e do escarro para os diferentes microorganismos isolados. A análise estatística foi realizada usando-se o programa SPSS versão 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

VI.10. ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz - Fundação Oswaldo Cruz – Bahia, sendo aprovado com parecer N^o 154/2007 (ANEXO XIII.5.). Procedeu-se então a coleta de dados da população de pacientes com Fibrose Cística.

A avaliação nasoendoscópica e a coleta de amostras do meato médio não ofereceram riscos aos pacientes pediátricos e foram realizadas no ambulatório, após vasoconstricção e anestesia tópicas nasais, não necessitando de sedação. Os pacientes sempre estiveram acompanhados pelos pais ou responsáveis, que após as explicações detalhadas dos métodos, auxiliaram em minimizar reações de medo, de choro, daqueles pacientes menos colaborativos.

Sobre a natureza e finalidade do estudo em questão, todos os participantes receberam informação verbal e escrita através de documento de consentimento livre e esclarecido.

VII. RESULTADOS

VII.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

Foram entrevistados 89 pacientes com Fibrose Cística para possível envolvimento no estudo; sendo que apenas 56 pacientes apresentaram escarro espontâneo e completaram o estudo. As características demográficas destes pacientes pediátricos com FC são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas de 56 pacientes com Fibrose Cística

Idade, anos	9 ± 4 (3-20)*
Gênero, %	
Masculino	53
Grupo étnico, %	
Branco	25
Mulatos	74
Negros	2

Nota - *média ± DP (amplitude).

A população estudada caracterizou-se por apresentar condição clínica estável, avaliada pelo escore de gravidade da doença pulmonar (Escore de Shwachman-Kulczycki), IMC, pelos achados nasoendoscópicos e tomográficos, os quais são descritos na Tabela 2. Apenas dois pacientes da amostra apresentaram pontuação de 65 no escore de Shwachman-Kulczycki. Alterações nasossinusais acentuadas percebidas durante a avaliação nasoendoscópica e tomográfica são mostradas nas Figuras 2, 3, 4 e 5.

Tabela 2. Características clínicas, nasoendoscópicas e tomográficas de 56 pacientes com Fibrose Cística

Índice de massa corpórea, kg/m ²	16 ± 2 (11-22)*
Escore de Shwachman-Kulczycki	85 ± 9 (65-100)*
Endoscopia nasal, %	
Secreção purulenta no meato médio	38
Hipertrofia adenoidiana obstrutiva	18
Pólipos	12
TC de seios paranasais, %	
Opacificação maxilar [#]	73
Opacificação etmoidal [#]	61
Opacificação do complexo óstio-meatal [†]	61

Nota.— TC= Tomografia computadorizada. [#] Escore de Lund-Mackay 1 ou 2.

[†] Escore de Lund-Mackay 2.

*média ± DP (amplitude).



Figura 2. Tecido linfóide ocupando 75% da luz da coana esquerda – hipertrofia adenoidiana obstrutiva (*), em um dos pacientes do estudo.

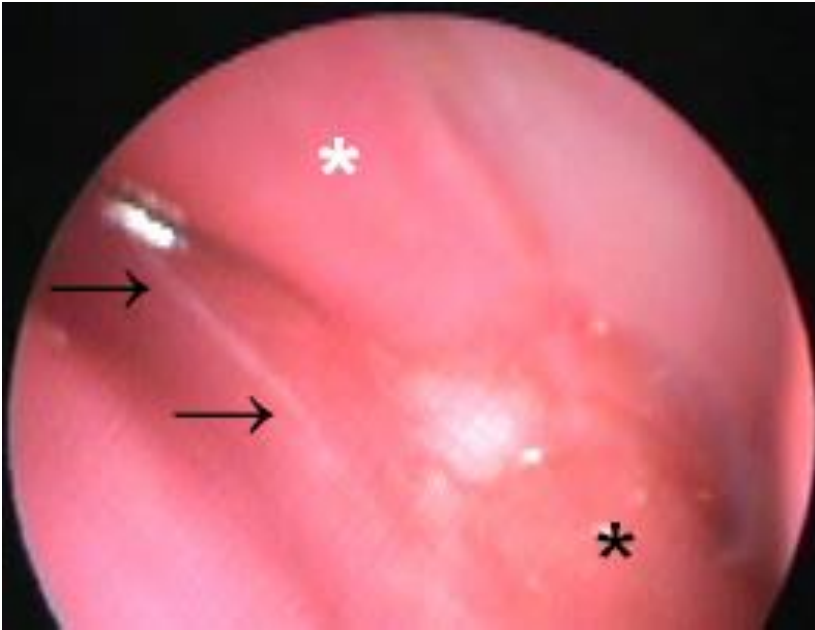


Figura 3. Meato médio direito (cauda de concha média direita Sob asterisco branco) com drenagem de secreção purulenta (setas) em direção à coana direita, parcialmente obstruída por adenóide (asterisco preto).



Figura 4. Esta TC coronal mostra opacificação dos seios maxilares, etmóide anterior e complexo óstio-meatal (*), além de medialização das paredes dos seios maxilares (setas vermelhas), de um dos pacientes do estudo.



Figura 5. Esta TC coronal mostra opacificação do meato médio bilateralmente (*), obstrução do complexo óstio-meatal direito (seta, →) e esquerdo à altura da porção mais medial do infundíbulo etmoidal, com ostio maxilar esquerdo patente (ponta de seta, ◄), de um dos pacientes.

VII.2. PERFIL MICROBIOLÓGICO DO MEATO MÉDIO E DO ESCARRO

Foram obtidas 112 culturas (amostras pareadas do meato médio e do escarro) da população de estudo de 56 pacientes com Fibrose Cística. Diferentes espécies de microorganismos foram isoladas de 108 amostras (96%), num total de 147 espécimes. Em quatro amostras (4%) não houve crescimento. A taxa total de crescimento de microorganismos no meato médio e no escarro não apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,05$). Noventa e duas (82%) culturas produziram somente uma espécie e em 20 (18%) cresceram até três espécies diferentes. Os microorganismos mais prevalentes no meato médio e no escarro foram *Staphylococcus aureus*, SCN, *Neisseria sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* e o *Streptococcus* α -hemolítico. As frequências destas espécies no meato médio e no escarro foram similares, exceto para o *Streptococcus* α -hemolítico, que foi mais comumente isolado nas culturas de escarro (Tabela 3). Bactérias

gram-negativas foram isoladas em 29% das culturas do meato médio e em 50% das culturas do escarro.

Tabela 3. Perfil microbiológico do meato médio e do escarro de 56 pacientes com Fibrose Cística

Resultados das Culturas	Meato Médio	Escarro	<i>p</i> *
	n=56	n=56	
	n (%)	n (%)	
Taxa de crescimento total	53 (95)	55 (98)	0,500
Ausência de crescimento	3 (5)	1 (2)	0,500
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (37)	18 (32)	0,678
SCN	14 (25)	9 (16)	0,302
<i>Neisseria sp.</i>	8 (14)	12 (21)	0,424
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (11)	10 (18)	0,219
não-mucóide	1 (2)	3 (5)	
mucóide	5 (9)	7 (11)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (7)	2 (4)	0,500
<i>Streptococcus</i> α-hemolítico	2 (4)	15 (27)	0,001
<i>Corinebacterium sp</i>	2 (4)	0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (2)	0	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (2)	1 (2)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1 (2)	
<i>Tatumella ptyseos</i>	0	1 (2)	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	1 (2)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (2)	
<i>Sphingobacterium multivorum</i>	0	1 (2)	
<i>Candida sp.</i>	0	2 (4)	

Nota.— SCN=*Staphylococcus* coagulase-negativo. **p*= *p*-valor para o teste de McNemar; *p*<0,05.

Os principais patógenos apresentaram freqüência no meato médio e no escarro variável conforme a faixa etária, sendo que a *Pseudomonas aeruginosa* apresentou aumento de sua freqüência em pacientes mais velhos e o inverso ocorreu com o *Staphylococcus aureus*

(Tabela 4). Em ambos os sítios, o fenótipo mucóide da *Pseudomonas aeruginosa* foi mais prevalente em pacientes com maior idade.

Tabela 4. Frequência dos principais patógenos no meato médio e no escarro de acordo com a faixa etária

Idade	< 6 a n=12 (%)	≥ 6 < 11 a n=23 (%)	≥ 11 < 16 a n=14 (%)	≥ 16 < 21 a n=4 (%)
Bactérias no MM				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	3 (13)	2 (14)	1 (25)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (50)	10 (43)	4 (29)	1 (25)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1 (8)	0	1 (7)	2 (50)
Bactérias no escarro				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (8)	5 (22)	1 (7)	2 (50)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (33)	10 (43)	3 (21)	1 (25)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	2 (50)

Nota.— a=anos; MM= meato médio.

VII.3. PERFIL MICROBIOLÓGICO VERSUS PERFIL CITOLÓGICO DO MEATO MÉDIO

Em relação à contagem de leucócitos polimorfonucleares (PMNs) presentes no meato médio, 2 pacientes foram excluídos porque os esfregaços não se encontravam disponíveis para análise. Das 54 amostras analisadas, 17% apresentaram numerosos leucócitos, 13% apresentaram freqüentes PMNs, 61% apresentaram raros e 9% não apresentaram PMNs. Considerando somente as amostras com presença de PMNs, 33% tiveram numerosos ou freqüentes, o que é consistente com infecção^{56,64,66,67}. Os microorganismos mais prevalentes no grupo com infecção e no grupo sem infecção no meato médio são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5. Perfil microbiológico versus perfil citológico do meato médio de 54 pacientes com Fibrose Cística

	Numerosos ou frequentes	Raros ou ausentes
	PMNs n=16 (%)	PMNs n=38(%)
Espécies bacterianas		
<i>Staphylococcus aureus</i>	10(62)	11(29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4(25)	2(5)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3(18)	1(3)
SCN	2(12)	12(32)
<i>Neisseria sp.</i>	0	6(16)
<i>Streptococcus</i> α-hemolítico	0	2(5)
<i>Corinebacterium SP</i>	0	2(5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1(3)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	1(3)
Ausência de crescimento	0	3(8)

Nota.— Dois pacientes foram excluídos porque os esfregaços não se encontravam disponíveis para análise; PMNs = leucócitos polimorfonucleares; SCN=*Staphylococcus* coagulase-negativo.

VII.4. CONCORDÂNCIA DAS CULTURAS DO MEATO MÉDIO E DO ESCARRO

A concordância das culturas pareadas do meato médio e do escarro foi analisada no grupo com infecção no meato médio (16 pacientes com numerosos ou frequentes PMNs) e no grupo sem infecção no meato médio (38 pacientes com raros ou nenhum PMNs), separadamente, para as diferentes espécies de bactérias isoladas (Tabela 6). Em 3 casos em que a *Pseudomonas aeruginosa* foi isolada no escarro mas não no meato médio, bacilos gram-negativos foram encontrados através da coloração de Gram nestas amostras do meato médio. No grupo sem infecção no meato médio, não houve concordância estatisticamente significativa para as espécies isoladas ($p>0,05$).

Tabela 6. Concordância das culturas pareadas do meato médio e do escarro para bactérias específicas

	n	%	Kappa	(IC 95%)	<i>p</i> *
Espécies bacterianas					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [†]	4/5	80	0,82	(0,48-1)	0,001
<i>Streptococcus pneumoniae</i> [†]	2/2	100	0,76	(0,32-1)	0,002
<i>Staphylococcus aureus</i> [†]	5/5	100	0,43	(0,01-0,84)	0,037
SCN **	3/6	50	—	—	0,315
<i>Neisseria sp.</i> **	1/7	14	—	—	0,904
<i>Streptococcus α-hemolítico</i> **	1/12	8	—	—	0,585

Nota.— SCN=*Staphylococcus* coagulase-negativo. **p*= *p*-valor para o teste Kappa. *p*<0,05.

n= número de identificações de mesma espécie em amostras pareadas do meato médio e escarro/número total de amostras do escarro com esta espécie.

[†] no grupo com infecção no meato médio. ** no grupo sem infecção no meato médio.

A concordância das culturas do meato médio e do escarro, considerando-se toda a população de estudo, foi de 41%. A comparação das taxas de concordância das culturas do meato e do escarro entre os grupos com e sem achados citológicos inflamatórios no meato médio é mostrada na Tabela 7.

Tabela 7. Comparação das concordâncias das culturas do meato e escarro entre os grupos com e sem achados citológicos inflamatórios no meato médio

	Numerosos ou frequentes PMNs n=16 (%)	Raros ou ausentes PMNs n=38(%)	<i>p</i> *
Concordância MM e escarro	69	24	0,002

Nota.— *p*= *p*-valor para o teste de qui-quadrado; *p*<0,05; PMNs = leucócitos polimorfonucleares; MM= meato médio.

VIII. DISCUSSÃO

O diagnóstico acurado das infecções do trato respiratório e a terapia antimicrobiana orientada pela cultura formam a base do tratamento da FC. No entanto, o padrão ouro para as rinosinusites, que constitui a cultura do seio maxilar por punção asséptica, não é utilizada na prática clínica e ainda existem poucos dados na literatura a respeito da microbiologia dos seios paranasais de populações pediátricas. O presente estudo é o primeiro a avaliar a flora microbiana do meato médio de pacientes pediátricos ambulatoriais. O *Staphylococcus aureus* foi o principal microorganismo isolado no meato médio, seguido do *Staphylococcus coagulase-negativo*, *Neisseria sp*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pneumoniae*. Bactérias Gram-negativas representaram aproximadamente um terço do total das amostras.

O perfil microbiológico do meato médio encontrado no presente estudo diferiu da flora microbiana do seio maxilar de pacientes cirúrgicos pediátricos com FC^{19,65} e também de aspirados do meato médio de população com FC com média de idade mais elevada¹⁹, sendo encontrado em ambos maiores prevalências de *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*. De fato, pacientes cirúrgicos frequentemente apresentam doença nasossinusal crônica mais grave, com infecção persistente por *Pseudomonas aeruginosa*¹⁶. Da mesma forma, este microorganismo é mais frequentemente isolado em pacientes mais velhos com secreção mucopurulenta no meato médio¹⁹. A baixa frequência de *Haemophilus influenzae* no presente estudo pode representar uma baixa incidência de exacerbações agudas da RSC. Além disso, tais diferenças nos perfis microbiológicos não são explicados pela diferença nas técnicas de coleta das amostras, já que tem-se demonstrado um elevado grau de concordância entre a punção do seio maxilar e a cultura do meato médio assistida por endoscopia nasal^{17,18}.

Um terço dos pacientes do presente estudo apresentou secreção purulenta no meato médio, inflamação (caracterizada por um aumento do número de leucócitos polimorfonucleares no meato médio) e infecção bacteriana associada, preponderantemente

por *Staphylococcus aureus*, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pneumoniae*. A opacificação do complexo óstio-meatal em imagens de Tomografia Computadorizada (TC) dos seios paranasais foi encontrado em dois terços dos casos. Isto é compatível com o fato de que a TC frequentemente superestima o diagnóstico de doença nasossinusal e não pode acuradamente diferenciar entre espessamento mucoso e material infeccioso⁶⁸. A infecção inicia e sustenta a inflamação das vias aéreas na FC, a qual ocorre predominantemente na superfície do epitélio respiratório, dominada por neutrófilos⁶⁹. A baixa frequência de pólipos nasais pode ser explicada pela baixa prevalência de genótipo homozigótico para a mutação deltaF508, a qual é uma mutação infreqüente na nossa população, marcada pela intensa miscigenação e por uma base molecular heterogênea para FC³².

No presente estudo, quando foram comparados os resultados das culturas do meato médio e do escarro, foi observado que o escarro apresentou as mesmas bactérias mais prevalentes que as isoladas no meato médio, exceto pelo *Streptococcus* α -hemolítico, que foi mais frequentemente isolado no escarro. O *Streptococcus* α -hemolítico é um típico comensal oral e pode representar contaminação das amostras por microbiota orofaríngea. Quanto a frequência dos principais patógenos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*) nas diversas faixas etárias, foi observado um aumento da frequência da *Pseudomonas aeruginosa* em pacientes mais velhos tanto no meato médio quanto no escarro, o que está em concordância com estudos prévios^{16,65}. Enquanto o *Staphylococcus aureus* é o organismo predominante em crianças mais novas, a infecção por *Pseudomonas aeruginosa* pode iniciar precocemente na infância e se tornar o organismo mais prevalente em pacientes de maior idade^{9,70}. Se não tratada, a *Pseudomonas aeruginosa* adquire fenótipo mucóide, o qual é mais resistente ao tratamento³⁵.

O *Streptococcus pneumoniae*, importante patógeno na população pediátrica, o *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa*, típicos patógenos de pacientes com FC, apresentaram concordâncias estatisticamente significantes entre as vias aéreas superiores e inferiores, com concordância quase perfeita para a *Pseudomonas aeruginosa*, grande para o *Streptococcus pneumoniae* e moderada para o *Staphylococcus aureus*. A concordância total entre os dois sítios (meato médio e escarro) no grupo de pacientes com infecção no meato médio foi significativamente superior à do grupo sem infecção. Isso reflete uma possibilidade real de contaminação das vias aéreas inferiores por material drenado dos seios paranasais (drenagem pós-nasal), o que para o *Streptococcus pneumoniae* foi originalmente demonstrado no presente estudo. No entanto, estes resultados podem ser interpretados simplesmente como um demonstrativo do status infeccioso característico dos pacientes com FC (mecanismos diferentes de aderência bacteriana a superfície epitelial e fatores locais celulares)^{60,71}. Outros estudos utilizando técnicas de genotipagem e marcadores radionucleares podem trazer evidências complementares e auxiliar para um maior esclarecimento desta questão.

No presente estudo, embora não tenha sido realizada cultura para microorganismos anaeróbios, este grupo de bactérias não pode ser subestimada. De acordo com alguns estudos, a prevalência de bactérias anaeróbias no meato médio de pacientes com rinosinusite crônica varia entre 0% e 8%^{55,72,73}. Outra limitação é que este foi um estudo seccional, no qual um momento no tempo é analisado, resultando em uma visão limitada da complexa dinâmica característica dos processos infecciosos crônicos de pacientes com FC. Outros estudos prospectivos devem ser conduzidos para definir apropriadamente o impacto da infecção nasossinusal na doença pulmonar.

Foi observado que a cultura do escarro e a cultura do meato médio apresentaram concordância significativa no grupo de pacientes com inflamação /infecção no meato médio. Portanto, os seios paranasais podem participar tanto como uma via de contaminação inicial

para aquisição de bactérias oportunistas como para a perpetuação destas bactérias, atuando como um reservatório bacteriano nas vias aéreas. Na medida em que o quadro infeccioso nasossinusal ainda é tipicamente pouco avaliado no cuidado com os pacientes com FC, os resultados deste estudo desafiam a uma discussão sobre o diagnóstico e tratamento deste compartimento da via aérea. Ao se utilizar antibióticos de forma empírica, estes devem cobrir não somente os patógenos típicos da FC, como *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, mas também o *Streptococcus pneumoniae*. No entanto, considerando sua relativa facilidade de aplicação, a cultura do meato médio assistida por endoscopia nasal representa um guia válido dentro de um esquema otimizado de estratégias de tratamento das infecções dos pacientes com FC.

IX. LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

8.1. LIMITAÇÕES

- O desenho do estudo – corte transversal, limita a visão do problema a um momento específico;
- As culturas do meato médio apresentam correlação de 86% com a punção maxilar asséptica – padrão ouro;
- A definição da identidade das bactérias isoladas tanto no meato médio quanto no escarro através de técnica de genotipagem (PFGE) traz novas evidências de associação entre os dois sítios.

8.2. PERSPECTIVAS

- Esta dissertação de mestrado constitui marco inicial de linha de pesquisa dos pacientes que deverão ser submetidos a tratamento cirúrgico e que foram selecionados durante o presente estudo. Neste novo estudo técnicas de genotipagem deverão ser utilizadas.

X. CONCLUSÕES

Os patógenos mais frequentemente isolados no meato médio de pacientes pediátricos ambulatoriais com FC foram aqueles do típico espectro da FC (*Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*), e o *Streptococcus pneumoniae*, os quais confirmaram o potencial para participar na contaminação/infecção pós-nasal das vias aéreas inferiores.

Os achados citológicos e endoscópicos (secreção purulenta, hipertrofia adenoidiana, pólipos), compatíveis com inflamação das vias aéreas superiores, foram menos frequentes que as alterações tomográficas dos seios paranasais, as quais foram encontradas na maioria dos pacientes.

XI. ABSTRACT

Introduction/Objectives. Considering the potential for cross infection between upper and lower airways, sputum cultures may reflect the bacteriology of the sinuses. This study aimed to define the middle meatal (MM) microbiological profile and compare this to paired sputum cultures of Cystic Fibrosis (CF) pediatric outpatients. **Study Design.** A cross-sectional study in a CF Reference Center. **Casuistic and Methods.** The sinus microbiology profile was defined using endoscopically directed middle meatal cultures Middle meatal and sputum specimens were collected from 56 patients for aerobic and fungal cultures. A semi-quantitative leukocyte count of the MM samples was performed. **Results.** The mean age was 9 ± 4 years. In the middle meatus, *Staphylococcus aureus* (37%), *Staphylococcus* coagulase-negative (25%), *Neisseria sp.* (14%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) and *Streptococcus pneumoniae* (7%) were the most prevalent microorganisms. Considering the MM leukocyte count, 16 (29.6%) of 54 patients presented sinus infection and the most frequent pathogens were *Staphylococcus aureus* (62%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%) and *Streptococcus pneumoniae* (18%). Agreement of paired MM and sputum cultures was significantly higher among patients with infected middle meatus (69%). The agreement for *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* were statistically significant (Kappa=0.76, 95% CI, 0.32-1; Kappa=0.82; 95% CI, 0.48-1; Kappa=0.43; 95% CI, 0.01-0.84 respectively). **Conclusion.** The most common middle meatal pathogens in CF pediatric outpatients were the typical CF spectrum (*Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*) and *Streptococcus pneumoniae*. which confirmed the potential for participating in post-nasal lower airway seeding.

Keywords. Microbiology, Cystic Fibrosis, Middle Meatal, Infection; Sputum.

XII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wright SW, Morton NE. The incidence of cystic fibrosis in Hawaii. *Hawaii Med J* 1968;27:229-32.
2. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:833-78.
3. Kulczycki LL, Schauf V. Cystic fibrosis in blacks in Washington, DC: incidence and characteristics. *Am J Dis Child* 1974;127:64-7.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
5. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251-4.
6. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:751-6.
7. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, Randell SH, Gatzky JT, Davis CW, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell* 1998;95:1005-15.
8. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2007 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. © 2008 Cystic Fibrosis Foundation.
9. Santana MA, Matos E, do Socorro FM, Franco R, Barreto D, Lemos AC. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2003;7:69-72.
10. Govan JR, Nelson JW. Microbiology of cystic fibrosis lung infections: themes and issues. *J R Soc Med* 1993;86 Suppl 20:11-8.
11. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation* 2004;77:134-6.
12. Walter S, Gudowius P, Bosshammer J, Romling U, Weissbrodt H, Schurmann W, et al. Epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:318-21.

13. Goerke C, Kraning K, Stern M, Doring G, Botzenhart K, Wolz C. Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. *J Infect Dis* 2000;181:984-9.
14. 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 antrastomies. *Pediatr Transplant* 2000;4:182-5.
15. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, et al. Concordant genotype of upper and lower airways *P aeruginosa* and *S aureus* isolates in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:535-40.
16. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in Cystic Fibrosis patients: comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1365-9.
17. Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, Melroy CT, Sonnenburg RE, Senior BA. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol* 2005;19:462-70.
18. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:3-9.
19. Franche GL, Abreu e Silva, Saleh CS. Bacteriology of the middle meatus aspirate in patients with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:494-9.
20. Fanconi G, Wehlinger E, Knauer C. Das Coeliakie-Syndrom bei angeborener zystischer Pancreas-fibromatose und Bronchiectasein. *Weiner Medizinische Wochenschrift* 1936;86:753-6.
21. Rozov T. Mucoviscidose (fibrose cística do pâncreas). In: Rozov T. editor. *Doenças Pulmonares em Pediatria. Diagnóstico e Tratamento*. Rio de Janeiro: Atheneu; 1999. p. 443-59.
22. Raskin S, Phillips III J, Rozov T et al. Diversas frequências da mutação DF508 da fibrose cística em três Estados do Brasil e a relação genótipo/fenótipo. *Jornal de Pneumologia* 1991;17 (Suppl. 1).
23. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J Cyst Fibros* 2008;7:15-22.

24. Raskin S, Pereira L, Reis F, Rosario NA, Ludwig N, Valentim L, et al. High allelic heterogeneity between Afro-Brazilians and Euro-Brazilians impacts cystic fibrosis genetic testing. *Genet Test* 2003;7:213-8.
25. Raskin S. Estudo multicêntrico das bases da genética molecular e da epidemiologia da Fibrose Cística em populações brasileiras [Tese]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2001.
26. Registro Latino-Americano de Fibrosis Quística (REGLAFQ). 1991.
27. Knowlton RG, Cohen-Haguenauer O, Van CN, Frezal J, Brown VA, Barker D, et al. A polymorphic DNA marker linked to cystic fibrosis is located on chromosome 7. *Nature* 1985;318:380-2.
28. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073-80.
29. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
30. Ribeiro JD, Ribeiro MO, Ribeiro AF. Controvérsias na fibrose cística - do pediatra ao especialista. *J Pediatr* 2002;78 (Supl. 2):171-86.
31. Araujo FG, Novaes FC, Santos NP, Martins VC, Souza SM, Santos SE, et al. Prevalence of deltaF508, G551D, G542X, and R553X mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:11-5.
32. Moura Costa FM, Santana MA, Lemos AC, Galvao-Castro B, Acosta AX. Low frequency of the deltaAF508 mutation of the CFTR gene in a highly admixed population in Bahia, Brazil. *Hum Biol* 2007;79:293-7.
33. Equi AC, Davies JC, Painter H, Hyde S, Bush A, Geddes DM, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. *Respir Med* 2006;100:687-97.
34. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:194-222.
35. Ratjen F. Diagnosing and managing infection in CF. *Paediatr Respir Rev* 2006;7 Suppl 1:S151-S153.
36. ABRAM. Associação Brasileira de Assistência a Mucoviscidose. Fibrose Cística: Imunologia [Internet]; [acessado em 28-7-2009] Disponível em: <http://www.abram.org.br/drupal/node/1>

37. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749-67.
38. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
39. Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:492-7.
40. Gysin C, Alothman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:481-9.
41. Neely JG, Harrison GM, Jerger JF, Greenberg SD, Presberg H. The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76:313-24.
42. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982;136:1067-70.
43. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111:1081-6.
44. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:547-52.
45. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-9.
46. Thomé D.C., Voegels R.L. Fibrose Cística. In: Campos C.A.H., Costa H.O.O., editors. *Tratado de Oto Rino Laringologia*. 1^a ed. São Paulo: ROCA; 2002. p. 12-25.
47. Umetsu DT, Moss RB, King VV, Lewiston NJ. Sinus disease in patients with severe cystic fibrosis: relation to pulmonary exacerbation. *Lancet* 1990;335:1077-8.
48. Taylor CJ, McGaw J, Howden R, Duerden BI, Baxter PS. Bacterial reservoirs in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65:175-7.
49. Shapiro ED, Milmoie GJ, Wald ER, Rodnan JB, Bowen AD. Bacteriology of the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1982;146:589-93.
50. Leung MK, Rachakonda L, Weill D, Hwang PH. Effects of sinus surgery on lung transplantation outcomes in cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 2008;22:192-6.
51. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:S1-31.

52. Benninger M. Guidelines on the treatment of ABRS in adults. *Int J Clin Pract* 2007;61:873-6.
53. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:31-4.
54. Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J, Lanza DC, Kennedy DW. A comparison of endoscopic culture techniques for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16:255-60.
55. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Beutter P. Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1998;112:1162-6.
56. Nigro JF, Nigro CE, Marone SA, Voegels RL. Microbiology of the maxillary and ethmoid sinuses in patients with chronic rhinosinusitis submitted to functional endoscopic sinus surgery. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:217-22.
57. Daele JJ. Chronic sinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:285-304.
58. Wald ER. The microbiology of chronic sinusitis in children. A review. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:51-4.
59. Palmer J. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2006;196:35-9.
60. Eggesbo HB, Ringertz S, Haanaes OC, Dolvik S, Erichsen A, Stiris M, et al. CT and MR imaging of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. Correlation with microbiological and histopathological results. *Acta Radiol* 1999;40:154-62.
61. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino NA, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:41-50.
62. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008;153:S4-S14.
63. Lessa I, Magalhaes L, Araujo MJ, de Almeida FN, Aquino E, Oliveira MM. Arterial hypertension in the adult population of Salvador (BA)--Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2006;87:747-56.
64. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. Macroscopic purulence, leukocyte counts, and bacterial morphotypes in relation to culture findings for sinus secretions in acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 1988;26:1926-33.

65. 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.
66. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17:9-15.
67. Araujo E, Dall C, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AR. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:549-55.
68. Boari L, de Castro Junior NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005;71:705-10.
69. Downey DG, Bell SC, Elborn JS. Neutrophils in cystic fibrosis. *Thorax* 2009;64:81-8.
70. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001;183:444-52.
71. Imundo L, Barasch J, Prince A, Al-Awqati Q. Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:3019-23.
72. Busaba NY, Siegel N, Salman SD. Bacteriology of nontraumatic maxillary sinus mucocoeles versus chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110:969-71.
73. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:370-3.

XIII. ANEXOS

XIII.1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Perfil microbiológico em culturas do meato médio de crianças e adolescentes com Fibrose Cística - correlações com achados clínicos e morfológicos das vias aéreas superiores e inferiores”

Seu filho (a) ou tutelado (a) está sendo convidado a participar desta pesquisa que tem por objetivo identificar se existe alguma alteração das cavidades nasais e se há presença ou não de microorganismos na secreção do nariz e dos seios da face.

Se concordar em participar do estudo, será realizado exame de endoscopia nasal e uma coleta de secreção, através de um swab (um tipo de cotonete longo), do meato médio. Estes procedimentos são realizados após utilização de gotas nasais de descongestionante e anestésico, são rápidos, não trazem riscos e não são dolorosos, podendo acarretar breve sensação de coceira no nariz. Além disso, permitem identificar alterações inflamatórias e mecânicas (ex: aumento da adenóide), que prejudiquem a respiração do paciente.

Os resultados obtidos no estudo serão mantidos em sigilo, sendo utilizados, resguardando a identificação do (a) seu (a) filho (a), para fins de publicações científicas em revistas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos a instituições de saúde e de pesquisa; ou seja, os dados serão publicados sem constar o nome do seu (a) filho (a) (ou iniciais do seu nome) e o seu endereço.

O Sr (a) tem o direito de retirar seu (a) filho (a) do estudo, em qualquer momento do estudo, sem sofrer nenhuma punição ou interrupção da assistência ou

tratamento. A recusa em permitir que seu filho (a) ou tutelado (a) participe do estudo não resultará em punições ou perda de benefícios a que ele/ela tenha direito.

Nome do responsável (letra de forma)

Assinatura _____

Endereço _____

Número de identidade _____

Número estudo _____

Data (dd/mm/aaaa) __/__/____

Investigadores responsáveis

Dr^a. Maria Fernanda Grassi	Dr^a. Alessandro Tunes Barros
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz Rua Waldemar Falcão 121 Candeal - Salvador- Tel: 071 3176-2248	Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências Tel: 33573454

XIII.2. ESCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Tabela 1 - Escore de Shwachman-Kulczycki.

Gradação	Pontos	Atividade geral	Exame físico	Nutrição	Achados radiológicos
Excelente (86-100)	25	Atividade íntegra. Brinca, joga bola. Vai à escola regularmente, etc.	Normal. Não tosse. FC e FR normais. Pulmões livres. Boa postura.	Mantém peso e altura acima do percentil 25. Fezes bem formadas. Boa musculatura e tônus.	Campos pulmonares limpos.
Bom (71-85)	20	Iritabilidade e cansaço no fim do dia. Boa frequência na escola.	FC e FR normais em repouso. Tosse rara. Pulmões livres. Pouco enfisema.	Peso e altura entre percentis 15-20. Fezes discretamente alteradas.	Pequena acentuação da trama vasobrônquica. Enfisema discreto.
Médio (56-70)	15	Necessita repousar durante o dia. Cansaço fácil após exercícios. Diminui a frequência à escola.	Tosse ocasional, às vezes de manhã. FR levemente aumentada. Médio enfisema. Discreto baquetamento de dedos.	Peso e altura acima do 3º percentil. Fezes anormais, pouco formadas. Distensão abdominal. Hipotrofia muscular.	Enfisema de média intensidade. Aumento da trama vasobrônquica.
Moderado (41-55)	10	Dispneia após pequenas caminhadas. Repouso em grande parte.	Tosse freqüente e produtiva, retração torácica. Enfisema moderado, pode ter deformidades do tórax. Baquetamento 2 a 3+.	Peso e altura abaixo do 3º percentil. Fezes anormais. Volumosa redução da massa muscular.	Moderado enfisema. Áreas de atelectasia. Áreas de infecção discreta. Bronquiectasia.
Grave (≤40)	5	Ortopneia. 5 Confinado ao leito.	Tosse intensa. Períodos de taquipneia e taquicardia e extensas alterações pulmonares. Pode mostrar sinais de falência cardíaca direita. Baquetamento 3 a 4+.	Desnutrição intensa. Distensão abdominal. Prolapso retal.	Extensas alterações. Fenômenos obstructivos. Infecção, atelectasia, bronquiectasia.

FC: frequência cardíaca; e FR: frequência respiratória.

XIII.3. QUESTIONÁRIO PADRONIZADO PARA AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA

Questionário resumido utilizado para avaliação clínica otorrinolaringológica de crianças com Fibrose Cística de um Centro de Referência em Salvador-Bahia-Brasil.

A. Dados demográficos

Q.1 Nome

Q.2 Endereço:

Q.3 Telefone:

Q.4 Responsável pela criança:

Q.5 Data de hoje (dia/mês/ano)

Q.6 Data nascimento (dia/mês/ano)

Q.7 Natural

Q.8 Procedência:

Q.9 Idade (anos):

Q.10 Gênero: F() M()

Q.11 Peso (kg):

Q.12 Altura (metros):

Q.13 Grupo racial: 1() Branco 2() Mulato 3() Preto

B. Sintomas e sinais de rinosinusite crônica observados pelos pais

Q.14 Seu filho tem o nariz entupido? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.15 Seu filho tem secreção escorrendo do nariz externamente ou para dentro da garganta e/ou pigarro? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.16 Seu filho tem tosse? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.17 Seu filho tem desconforto em face? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.18 Seu filho tem dor de cabeça? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.19 Seu filho tem alguma dificuldade em perceber o cheiro ou sabor? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.20 Seu filho tem mau hálito? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

Q.21 Seu filho tem dor de garganta ou sensação de garganta irritada? (0) ausente (1) presente [() <12 semanas () ≥ 12 semanas].

XIII.4. ESCORE DE LUND-MACKAY

Pontuação da avaliação tomográfica de Lund- Mackay

Seio paranasal	Direito	Esquerdo
Maxilar (0, 1, 2)		
Etmoidal anterior (0, 1, 2)		
Etmoidal posterior (0, 1, 2)		
Esfenoidal (0, 1, 2)		
Frontal (0, 1, 2)		
Complexo ostiomeatal (0, 2*)		
Total: 12 pontos para cada lado		
<p>Nota: 0 - sem anormalidades; 1 - opacificação parcial; 2 - opacificação total * 0 - sem obstrução; 2 - obstruído</p>		

XIII.5. OFÍCIO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) DA FIOCRUZ - BAHIA -
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ-CENTRO DE PESQUISA GONÇALO MUNIZ



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

Comitê de Ética em Pesquisa – CPqGM/FIOCRUZ

PARECER Nº 154/2007

Protocolo: 256

Projeto de Pesquisa: **"Perfil microbiológico em culturas do meato médio de crianças e adolescentes com Fibrose Cística – correlações com achados clínicos e morfológicos das vias aéreas superiores e inferiores"**.

Pesquisadora Responsável: **Drª Maria Fernanda Rios Grassi**

Instituição ou Departamento: **LASP – CPqGM/FIOCRUZ**

Considerações:

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados pelo responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32-04/97), com base na Resolução 196/96, julga **aprovado** o projeto supracitado.

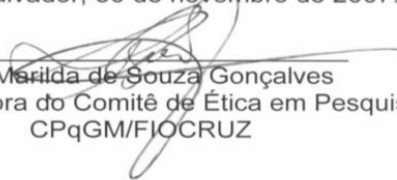
O CEP/CPqGM-FIOCRUZ especifica, abaixo, o período de vigência, bem como, determina as datas para o envio dos relatórios semestral e final, referentes ao desenvolvimento do protocolo de pesquisa aprovado.

Vigência: **30/11/2007 a 31/12/2008.**

Envio do Relatório Semestral em: **30/06/2008.**

Relatório Final: **31/01/2009.**

Salvador, 30 de novembro de 2007.



Drª Marilda de Souza Gonçalves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CPqGM/FIOCRUZ

Comitê de Ética em Pesquisa - Rua Waldemar Falcão, nº 121, Candeal, Salvador, Bahia, CEP
40296-710, Brasil

Tel: (71) 3176-2285 ramal: 285 Fax: (71) 3176-2327
e-mail: cen@bahia.fiocruz.br

Oi Mail Beta

Page 1 of 1

De: lynchj@upmc.edu
Para: alessandro@oi.com.br, pereira@oi.com.br, pereira@oi.com.br, pereira@oi.com.br
Data: Quinta-feira, 25 de junho de 2009 | 21:52
Assunto: The Laryngoscope - Manuscript number lscope-09-1036

25-Jun-2009

Dear Dr. BARROS,

Your manuscript entitled "Microbiology of Middle Meatus in Cystic Fibrosis Pediatric Patients" has been successfully submitted online.

Your manuscript number is lscope-09-1036. Please mention this number in all future correspondence regarding this submission.

You can view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging into <http://mc.manuscriptcentral.com/lscope>. If you have difficulty using this site, please click the 'Get Help Now' link at the top right corner of the site.

Thank you for submitting your manuscript to The Laryngoscope.

Sincerely,

Jackie Lynch
Senior Editorial Coordinator
The Laryngoscope
Iroquois Building, Suite 305
200 Lothrop Street
Pittsburgh, PA 15213
Telephone: 412-648-6304
Fax: 412-648-6300

The Laryngoscope



The Laryngoscope

Microbiology of Middle Meatus in Cystic Fibrosis Pediatric Patients

Journal:	<i>The Laryngoscope</i>
Manuscript ID:	lscope-09-1036
Wiley - Manuscript type:	Original Study
Date Submitted by the Author:	25-Jun-2009
Complete List of Authors:	<p>BARROS, ALESSANDRO; Octávio Mangabeira Hospital, Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis; Bahian School of Medicine and Public Health, Postgraduate Course in Medicine and Human Health</p> <p>Terse, Regina; Octávio Mangabeira Hospital, Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis</p> <p>Reis, Joice; Federal University of Bahia, Microbiological Laboratory, School of Pharmacy</p> <p>Santana, Maria; Octávio Mangabeira Hospital, Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis</p> <p>Challoub, Ana; Octávio Mangabeira Hospital, Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis</p> <p>Fraga, Tânia; Federal University of Bahia, Microbiological Laboratory, School of Pharmacy</p> <p>Leal, Ana; Federal University of Bahia, Microbiological Laboratory, School of Pharmacy</p> <p>Paixão, Vilma; Octávio Mangabeira Hospital, Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis</p> <p>Fagundes, Tamy; Federal University of Bahia, Microbiological Laboratory, School of Pharmacy</p> <p>Grassi, Maria; Bahian School of Medicine and Public Health, Postgraduate Course in Medicine and Human Health</p>
Keywords - Combo:	Pediatric Airway, Pediatric Sinus, Sinonasal



John Wiley & Sons

TITLE PAGE

Microbiology of Middle Meatus in Cystic Fibrosis Pediatric Patients

Alessandro Tunes^{1,2}, Regina Terse^{1,2}, Joice Neves Reis³, Maria Angélica Santana², Ana Lúcia Chaloub², Tânia Fraga Barros³, Ana Karina Leal³, Vilma Paixão⁴, Tamy Fagundes³, Maria Fernanda Rios Grassi^{1,5}

¹ Postgraduate Course in Medicine and Human Health of Bahian School of Medicine and Public Health, ²Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis, Octávio Mangabeira Hospital, ³Microbiological Laboratory, School of Pharmacy, Federal University of Bahia, ⁴Microbiological Laboratory, Octávio Mangabeira Hospital, ⁵Oswaldo Cruz Foundation, Bahia, Brazil.

Running Head

Airway microbiology in Cystic Fibrosis

Financial support

Sistema Único de Saúde (SUS), Brazilian Ministry of Health.

Potential conflicts of interest

No conflicts.

Corresponding Author

Alessandro Tunes Barros

Rua Padre Manoel Barbosa, 527, AP. 1004, Ed. Jaspe, Itaipara, CEP41815-050, Salvador-Bahia, Brazil.

+55(71)33340989/+55(71)88695004 (telephone numbers)

alessandrotonesb@oi.com.br

ABSTRACT

Objectives/Hypothesis: Considering the potential for cross infection between upper and lower airways, sputum cultures may reflect the bacteriology of the sinuses. This study aimed to define the middle meatal (MM) microbiological profile and compare this to paired sputum cultures of Cystic Fibrosis (CF) pediatric outpatients. Study Design: A prospective study in a CF Reference Center. Methods: The sinus microbiology profile was defined using endoscopically directed middle meatal cultures and compared to paired sputum cultures of 56 CF pediatric outpatients. Middle meatal and sputum specimens were collected for aerobic and fungal cultures. A semi-quantitative leukocyte count of the MM samples was performed. Results: The mean age was 9±4 years. In the middle meatus, *Staphylococcus aureus* (37%), *Staphylococcus coagulase-negative* (25%), *Neisseria sp.* (14%), *Pseudomonas aeruginosa* (11%) and *Streptococcus pneumoniae* (7%) were the most prevalent microorganisms. Considering the MM leukocyte count, 16 (29,6%) of 54 patients presented sinus infection and the most frequent pathogens were *Staphylococcus aureus* (62%), *Pseudomonas aeruginosa* (25%) and *Streptococcus pneumoniae* (18%). Agreement of paired MM and sputum cultures was significantly higher among patients with infected middle meatus (69%). Only the agreement for *Streptococcus pneumoniae* and for *Pseudomonas aeruginosa* were statistically significant (Kappa=0.65; 95% CI, 0.20-1; Kappa=0.57; 95% CI, 0.26-0.88, respectively). Conclusion: The most common middle meatal pathogens in CF pediatric outpatients were the typical CF spectrum (*Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*) and *Streptococcus pneumoniae*. However, only *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* confirmed the potential for participating in post-nasal lower airway seeding.

Keywords

Microbiology, Cystic Fibrosis, Middle Meatal, Infection, Sputum.

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent autosomal recessive disorder of European descent populations, with an incidence of 1:2000 to 1:8000 live newborns¹⁻³. Mutations of the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) gene lead to dysfunction of the CFTR protein, which regulates transport of chloride ion across epithelial cell membrane⁴. The defective secretion of chloride and the hyperabsorption of sodium results in depletion of airways surface liquid, creating an abnormally thick and viscous mucus, which is responsible for the reduction in the mucociliary clearance and susceptibility to airways infection and inflammation⁵⁻⁸.

In this multisystemic disease, patients commonly present evolution to chronic upper and lower airways infection. Lower respiratory tract infection responds for the greater impact in morbidity and mortality⁸. *Pseudomonas aeruginosa* is the most prevalent bacteria in death-related pulmonary infection^{9, 10}. Chronic infectious rhinosinusitis with this same pathogen is common¹¹. Radiographic evidence of sinusitis constitutes an almost universally detected abnormality in CF, however symptomatic sinus disease is less frequent. Because of persistent symptoms, chronic rhinosinusitis (CRS) affects the quality of life of CF patients and may be implicated in increased pulmonary exacerbations, probably acting as a bacterial reservoir for chronic drainage to lower airways. Colonization of both upper and inferior respiratory tract with identical *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* has been investigated in a few studies and there is a potential for cross-infection between these two sites¹¹⁻¹⁴.

Optimal treatment strategies for bacterial infection in CF depend, among others factors, upon reliable detection of pathogens. In contrast to pulmonary infection, antimicrobial therapy for CRS in CF patients is usually based empirically, especially in the pediatric population, because of the limited application in the clinical routine of the gold standard maxillary sinus puncture. Endoscopically directed middle meatal culture is a well accepted alternative in acute and CRS^{15, 16}. It represents not only the maxillary but all anterior sinuses outflow.

1
2 At this time, few studies have investigated the microbiological flora of the middle meatus in
3 CF¹⁷ and there is not a consensus if the bacteria from the upper airways are implicated in
4 lower respiratory tract infections of these patients. This study aimed to define the
5 microbiological flora of the middle meatus and compare these results with the spectrum of
6 pathogens of lower respiratory tract detected in sputum cultures of CF pediatric patients. With
7 more profound knowledge about microbiological data, an important component of CF
8 disease, more appropriate diagnostic and treatment strategies can be achieved.
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

MATERIALS AND METHODS

Study design: A prospective study evaluating consecutive CF outpatients receiving care at the Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for CF, in Octávio Mangabeira Hospital, was conducted from December 2007 to Jun 2008. Patients were submitted to paired middle meatal and sputum samples collection and to paranasal sinus computed tomographic (CT) scan. All patients or parents completed a standard questionnaire which provided information on demographics, signs and symptoms of rhinosinusitis, associated pulmonary disease and history of hospital admission.

Patients: Inclusion criteria were diagnosis of CF confirmed by sweat test or genotype, age > 2 years and tolerance to nasal endoscopic examination. Patients with history of nasoenteral feeding, antibiotic, oral or nasal corticosteroid therapy in the last 30 days were excluded. All patients and/or parents have signed an informed consent prior to examination. The study was approved by the Institutional Review Boards of the Oswaldo Cruz Foundation, Brazilian Ministry of Health.

Samples collection: Two middle meatal samples per patient were collected unilaterally in all cases under endoscopic control: one for culture and the other for cytological analysis. Routinely, turbinates, middle meatus, sphenoethmoidal recess and nasopharynx were assessed for the presence of polyps, purulent secretion, adenoid hypertrophy. The method was undertaken, as follows: nasal mucosa were sprayed with 0.25%-0.5% oximetazoline and 2% xylocaine solutions using an atomizer. Endoscopy was performed retracting nasal ala using a 2.7-mm 30° telescope. Sterile cotton-tipped wire swabs (sterile nasopharyngeal calcium alginate tipped applicators; Puritan Products Co., Guilford, ME) were carefully placed into the middle meatus and turned near the natural maxillary ostium, until the fibers get wet. Vestibular, septum or turbinate contamination were minimized by previous mucosal decongestion and by endoscopic visualization of the nasal passage during introduction and withdrawn of swab. The first swab was placed into the Stuart transport medium and sent to

1 the clinical microbiology laboratory. The other was used to perform a smear on two
2
3 macroscopic slides, which were fixed with alcohol 70% and sent to the pathology laboratory.
4
5

6 During routine respiratory physical therapy, performed just after conclusion of
7
8 otolaryngologic procedures, sputum samples were collected by the physiotherapist. Sputum
9
10 and middle meatal samples were immediately sent to microbiological analysis.
11
12

13 Microbiological and cytological analysis: The samples were inoculated in chocolate agar,
14
15 blood agar, MacConkey agar, Sabouraud Dextrose agar, and Burkholderia cepacea agar base
16
17 (oxid), incubated for a period of 18-48h at 36°C.
18
19

20 Mycological analysis was made by direct examination and cultured in Sabouraud medium
21
22 with chloramphenicol and cycloheximide (BBL). Incubation was performed at room
23
24 temperature for at least 3 weeks.
25
26

27 The number of polymorphonuclear leukocytes (PMNs) in the middle meatal samples was
28
29 determined by semiquantitative method, using two different techniques, Gram and
30
31 hematoxylin and eosin (H&E) staining procedures. Both smears were examined under oil
32
33 immersion objective at $\times 1,000$ magnification, independently of the cultures results. PMNs
34
35 were counted in 20 oil immersion fields, and the average number of PMNs per field was
36
37 calculated. The results were classified as follows: many (≥ 10 PMNs/field), few (6-10
38
39 PMNs/field), rare (1-5 PMNs/field), none (0 PMN/field).
40
41
42

43 Computed tomographic findings: Three constant anatomic-functional structures, in
44
45 correspondence to middle meatal microbiological evaluation during this study, were chosen
46
47 for description: maxillary, anterior ethmoid sinuses and ostiomeatal unit. The degree of
48
49 opacification at these sites was classified according to Lund-Mackay score. Scores for
50
51 maxillary and ethmoid sinus were 0 – no opacification, 1- partial opacification and 2- total
52
53 opacification, while for ostiomeatal unit was only 0 – no opacification and 2- total
54
55 opacification. A Toshiba 64-canals multidetector unit was used to perform axial sections and
56
57
58
59
60

1
2 multiplanar reconstructions without intravenous contrast of all patients. A radiologist and the
3
4 main investigator analyzed images.
5

6 Statistical analysis: The McNemar's test was used to assess the significance of the difference
7
8 between two correlated proportions and the chi-square test for the comparison of ratios.
9
10 Acceptable error was 5 % ($p < 0.05$). When comparing paired middle meatal and sputum
11
12 samples, it was considered partial agreement the cases in which the same bacteria was the
13
14 predominant organism at both sites and complete agreement when bacterial culture results
15
16 were identical at both sites. Overall agreement was considered the sum of partial and
17
18 complete agreement. Kappa Coefficient was used to quantify agreement of middle meatal and
19
20 sputum cultures of specific bacterial species. Statistical analysis was performed using SPSS
21
22 14.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

RESULTS

Fifty six CF patients were evaluated during the study period. The median age was 9, ranging from 3 to 20 years (mean \pm SD, 9 \pm 4 years). Fifty three percent of patients were male, 25% white, 74% mullato and 2% black. The body mass index ranged from 11 to 22 (mean, 16). The median for Shwachman score was 85 (range, 65-100) (Table 1). At endoscopic examination, 38% presented purulent middle meatal secretion, 18% had obstructive adenoid hypertrophy and 12% had nasal polyps. Opacification of maxillary sinus was present in 73% of cases. Ethmoid sinus and ostiomeatal unit were opacified in 61% of patients (Table I).

A total of 112 cultures (paired specimens - middle meatus and sputum) were obtained from the study group of 56 CF patients. Table II shows the microbiological profile of cultures from middle meatus and sputum of these patients. Different bacterial species have grown from one hundred and eight specimens (96%) with a total of 147 isolates. The total bacterial growth rates of middle meatal and sputum cultures were not statistically different ($p=0.500$). Ninety two (82%) cultures produced only one bacterial isolate and 20 (18%) yielded up to three different species (data not shown). The most prevalent bacteria in the middle meatus and in sputum were *Staphylococcus aureus*, SCN, *Neisseria sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* and α -Hemolytic *Streptococcus*. Frequency rates of these species in the middle meatus and in sputum were similar, except for α -Hemolytic *Streptococcus*, which was more commonly isolated in sputum cultures (27% in sputum vs 4% in the middle meatus, $p=.001$) (Table II). Gram-negative bacteria were isolated in 29% of the middle meatal cultures and in 50% of sputum samples.

In respect to PMNs count, 17% of the samples presented many, 13% had few, 61% had rare and 9% did not present any PMNs (data not shown). Considering only the samples with PMNs, 33% had many or few PMNs, which is consistent with infection, and the most prevalent bacteria were *Staphylococcus aureus* in 62% of the cases, *Pseudomonas aeruginosa* in 25% and *Streptococcus pneumoniae* in 18%. In the group with no or rare PMNs, SCN was

1
2 isolated in 32% of the samples, *Staphylococcus aureus* in 29%, *Neisseria sp.* in 16% and no
3 growth was present in 8% of the cases (Table III).

4
5
6 The agreement of sinus with sputum cultures for *Streptococcus pneumoniae* was 100%
7 (Kappa =0.65; 95% CI, 0.20-1), for *Pseudomonas aeruginosa* was 50% (Kappa=0.57; 95%
8 CI, 0.26-0.88) and for *Staphylococcus aureus* was 44% (Kappa=0.10; 95% CI, 0-0.36) (Table
9 IV). In three cases in which *Pseudomonas aeruginosa* was isolated in sputum but not in the
10 middle meatal cultures, gram-negative rods were found in the Gram stain of the middle
11 meatal specimens. The overall agreement of paired middle meatus and sputum was 41%, but
12 when considering only the patients with many or few PMNs in the middle meatus, it was
13 69%. This was statistically different from the group of patients with rare or none PMNs, in
14 which overall agreement was 24% ($p=0.002$) (data not shown).

15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
Positive and negative predictive values of sputum were 44% and 98% for *Pseudomonas*
aeruginosa middle meatal infection, 100% and 96% for *Streptococcus pneumoniae* and 44%
and 66% for *Staphylococcus aureus* infection compromising the middle meatus, respectively
(Table V).

DISCUSSION

Accurate diagnosis of respiratory tract infection and culture-directed antibiotic therapy forms the basis of CF treatment. However, the gold standard maxillary sinus culture is not routinely used in the clinical practice and there is scarce literature data on the sinus bacteriology from CF pediatric populations. The present study was the first to evaluate the microbiologic flora of the middle meatus in CF pediatric outpatients. *Staphylococcus aureus* was the most frequent pathogen isolated from the middle meatus, followed by *Staphylococcus coagulase-negative*, *Neisseria sp*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae*. Gram-negative bacteria accounted for almost one third of the total samples.

The middle meatal microbiological profile found in this study differed from both the maxillary sinus flora of CF pediatric surgical patients and the middle meatal aspirates of a CF general population, in which greater rates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Haemophilus influenzae* were found^{17, 18}. In fact, surgical patients frequently present more severe sinus chronic disease, with persistent *Pseudomonas aeruginosa* infection¹⁹. Likewise, this organism is more frequently isolated in older patients with purulent middle meatal secretion¹⁷. The low frequency of *Haemophilus influenzae* may represent a lower incidence of acute exacerbations of CRS. Furthermore, such differences in the microbiological profiles are less likely explained by the sampling method, since there is a high concordance rate between maxillary sinus and endoscopically directed middle meatal cultures^{15, 16}.

About one third of our patients presented middle meatal purulent secretion, inflammation (characterized by an increased number of neutrophils in the middle meatus) and associated bacterial infection, preponderantly by *Staphylococcus aureus*, followed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae*. Ostiomeatal complex opacification at CT scans was found in two thirds of the cases. This is compatible with the fact that CT frequently overestimates the diagnosis of sinus disease and can not accurately differentiate between mucosal thickening and infectious material^{20, 21}. Infection initiates and sustains airway

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

inflammation in CF, which predominantly occurs on the epithelial respiratory surface, dominated by neutrophils²². The low frequency of polyps could be explained by a lower prevalence of homozygous genotype for deltaF508 mutation, which is an infrequent CF mutation in our population, marked by an intense ethnic admixture and a heterogeneous molecular basis for CF²³.

In our study, when comparing the results of the middle meatus and sputum cultures, it was observed that the sputum presented the same most prevalent bacteria isolated from the middle meatus, except for α -Hemolytic *Streptococcus*, which was more frequently isolated in sputum. α -Hemolytic *Streptococcus* is a typical oral commensal and may represent sample contamination with oropharyngeal microbiota.

Streptococcus pneumoniae and *Pseudomonas aeruginosa*, which are important pathogens in children and in CF patients, presented significant strength of agreement between upper and lower airways (good and moderate, for each bacteria, respectively) and the agreement rate was consistently superior in the group of patients with middle meatal infection. This may reflect a possibility of post-nasal lower airway seeding for some specific pathogenic bacterial species, what for *Streptococcus pneumoniae* was originally demonstrated. Nevertheless, it may simply show the infectious status characteristic of CF patients (different mechanisms of bacterial adherence to CF epithelial surfaces and local cellular factors)^{21, 24}. Further studies utilizing genotyping techniques and radionuclide markers may help in clarifying this issue.

The diagnostic accuracy of sputum cultures to predict middle meatal infection were better for *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae*, and because of more adequate negative predictive values, only negative sputum culture results can bring some help in predicting middle meatal infection. Muhlebach et al.¹⁸ has also shown limited diagnostic accuracy of bronchoalveolar lavage and oropharyngeal cultures to predict for *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* maxillary sinus infection.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

In this study, although we did not perform anaerobic culture, this group of microorganisms can not be underestimated. According to some studies, prevalence rate of anaerobic bacteria in the middle meatus ranges from 0% to 8% in CRS²⁵⁻²⁷. Another limitation is that this is a sectional study, in which one point in time is analyzed, resulting in a limited view of the complex dynamics characteristic of chronic infections in CF patients. Others prospective studies should be conducted to properly define the impact of sinus infection in pulmonary disease.

It has been found that the sputum culture provides limited information about sinus infection. Thus, while using an empiric antibiotic regimen in CF pediatric sinusitis, it should cover not only typical CF pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, but also *Streptococcus pneumoniae*. However, considering relative feasibility, especially in pediatric outpatients, middle meatal culture represents a valuable alternative guide within an optimal CF infection management strategy. This can possibly contribute to avoid emergence of drug-resistant organisms and better control of sinus and pulmonary disease progression.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

CONCLUSION

The most frequent pathogens isolated in the middle meatus of CF pediatric outpatients were the typical CF spectrum (*Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*) and *Streptococcus pneumoniae*. However, only *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pneumoniae* confirmed the potential for participating in post-nasal lower airway seeding.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ACKNOWLEDGMENTS

This article is part of Alessandro Tunes Barros's M. Sc. thesis, Bahian School of Medicine, Postgraduate Course in Medicine and Human Health. We thank all professionals of the Pediatric Pulmonary Clinic of Bahia Reference Center for Cystic Fibrosis, in Octávio Mangabeira Hospital, for their wonderful collaboration during the study.

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

REFERENCES

1. Kulczycki LL, Schaaf V. Cystic fibrosis in blacks in Washington, DC: incidence and characteristics. *Am J Dis Child.* 1974;127(1):64-67.
2. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113(6):833-878.
3. Wright SW, Morton NE. The incidence of cystic fibrosis in Hawaii. *Hawaii Med J.* 1968;27(3):229-232.
4. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science.* 1989;245(4922):1059-1065.
5. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2007 Annual Data Report. 2008. Available at: <http://www3.nbnet.nb.ca/normap/cfstats.htm>. Accessed June 4, 2009.
6. Matsui H, Grubb BR, Tarran R, et al. Evidence for periciliary liquid layer depletion, not abnormal ion composition, in the pathogenesis of cystic fibrosis airways disease. *Cell.* 1998;95(7):1005-1015.
7. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993;73(7):1251-1254.
8. Treggiari MM, Rosenfeld M, Retsch-Bogart G, Gibson R, Ramsey B. Approach to eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(9):751-756.
9. Govan JR, Nelson JW. Microbiology of cystic fibrosis lung infections: themes and issues. *J R Soc Med.* 1993;86 Suppl 20:11-18.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
10. Santana MA, Matos E, do Socorro FM, Franco R, Barreto D, Lemos AC. Prevalence of pathogens in cystic fibrosis patients in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2003;7(1):69-72.
11. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation*. 2004;77(1):134-136.
12. 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 antrostomies. *Pediatr Transplant*. 2000;4(3):182-185.
13. Goerke C, Kraning K, Stern M, Doring G, Botzenhart K, Wolz C. Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. *J Infect Dis*. 2000;181(3):984-989.
14. Walter S, Gudowius P, Bosshammer J, et al. Epidemiology of chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections in the airways of lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Thorax*. 1997;52(4):318-321.
15. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(1):3-9.
16. Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, Melroy CT, Sonnenburg RE, Senior BA. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol*. 2005;19(5):462-470.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
17. Franche GL, Abreu e Silva, Saleh CS. Bacteriology of the middle meatus aspirate in patients with cystic fibrosis. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2007;73(4):494-499.
18. Muhlebach MS, Miller MB, Moore C, Wedd JP, Drake AF, Leigh MW. Are lower airway or throat cultures predictive of sinus bacteriology in cystic fibrosis? *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(5):445-451.
19. Roby BB, McNamara J, Finkelstein M, Sidman J. Sinus surgery in Cystic Fibrosis patients: comparison of sinus and lower airway cultures. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(9):1365-1369.
20. Boari L, de Castro Junior NP. Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(6):705-710.
21. Eggesbo HB, Ringertz S, Haanaes OC, et al. CT and MR imaging of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. Correlation with microbiological and histopathological results. *Acta Radiol*. 1999;40(2):154-162.
22. Downey DG, Bell SC, Elborn JS. Neutrophils in cystic fibrosis. *Thorax*. 2009;64(1):81-88.
23. Moura Costa FM, Santana MA, Lemos AC, Galvao-Castro B, Acosta AX. Low frequency of the deltaAF508 mutation of the CFTR gene in a highly admixed population in Bahia, Brazil. *Hum Biol*. 2007;79(3):293-297.
24. Imundo L, Barasch J, Prince A, Al-Awqati Q. Cystic fibrosis epithelial cells have a receptor for pathogenic bacteria on their apical surface. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(7):3019-3023.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

25. Busaba NY, Siegel N, Salman SD. Bacteriology of nontraumatic maxillary sinus mucoceles versus chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 2000;110(6):969-971.
26. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Beutter P. Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 1998;112(12):1162-1166.
27. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(3):370-373.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

TABLES

Table 1. Demographic and clinical findings of 56 cystic fibrosis patients

Age, yr	9 ± 4 (3-20)*
Gender, %	
Male	53
Ethnic group, %	
White	25
Mulatto	74
Black	2
Body mass index, kg/m ²	16 ± 2 (11-22)*
Shwachman score	85 (65-100)**
Endoscopic exam, %	
Middle meatus purulent secretion	38
Adenoid hypertrophy	18
Polyps	12
CT scan, %	
Maxillary opacification#	73
Ethmoid opacification#	61
Ostiomeatal complex opacification†	61

Note.— CT=computed tomography. # Lund-Mackay score 1 or 2. † Lund-Mackay score 2.

*mean ± SD (range).

**median (range).

Table II. Middle meatal and sputum microbiological profile of 56 cystic fibrosis patients

Culture Results	Middle Meatus	Sputum	<i>p</i> *
	n=56 n (%)	n=56 n (%)	
Total growth rate	53 (95)	55 (98)	0.500
No growth	3 (5)	1 (2)	0.500
<i>Staphylococcus aureus</i>	21 (37)	18 (32)	0.678
SCN	14 (25)	9 (16)	0.302
<i>Neisseria sp.</i>	8 (14)	12 (21)	0.424
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (11)	10 (18)	0.219
non-mucoid	1 (2)	3 (5)	
mucoid	5 (9)	7 (11)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (7)	2 (4)	0.500
α -Hemolytic <i>Streptococcus</i>	2 (4)	15 (27)	0.001
<i>Corinebacterium sp.</i>	2 (4)	0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (2)	0	
<i>Sientrophomonas maltophilia</i>	1 (2)	1 (2)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1 (2)	
<i>Taumella pyseos</i>	0	1 (2)	
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	1 (2)	
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1 (2)	
<i>Sphingobacterium multivorum</i>	0	1 (2)	
<i>Candida sp.</i>	0	2 (4)	

Note.— SCN=*Staphylococcus coagulase-negative*. **p*= *p*-values for McNemar's test; *p*<.05.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table III. Middle meatal microbiological versus cytological profile of 54 cystic fibrosis patients

	Many or few PMNs n=16 (%)	Rare or none PMNs n=38(%)
Bacterial species		
<i>Staphylococcus aureus</i>	10(62)	11(29)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4(25)	2(5)
<i>Streptococcus pneumonia</i>	3(18)	1(3)
SCN	2(12)	12(32)
<i>Neisseria sp.</i>	0	6(16)
α -Hemolytic <i>Streptococcus</i>	0	2(5)
<i>Corinebacterium SP</i>	0	2(5)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	1(3)
<i>Sienotrophomonas maltophilia</i>	0	1(3)
No growth	0	3(8)

Note: Two patients were excluded because the smears were not available for analysis;

PMNs = polymorphonuclear leukocyte; SCN=*Staphylococcus* coagulase-negative.

Table IV. Agreement of paired middle meatal and sputum cultures for specific bacterial species

	n*	%	kappa	(95% CI)
Bacterial species				
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2/2	100	0.65	(0.20-1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5/10	50	0.57	(0.26-0.88)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8/18	44	0.10	(0-0.36)
SCN	4/9	44	0.18	(0-0.49)
<i>Neisseria sp.</i>	3/12	25	0.15	(0-0.47)
α -Hemolytic <i>Streptococcus</i>	1/15	7	0.05	(0-0.50)

Note.— SCN=*Staphylococcus coagulase-negative*.

*n= number of identical species in paired middle meatal and sputum samples/total number of this specie in sputum samples.

Table V. Diagnostic accuracy of sputum versus middle meatal cultures

	%	(95% CI)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Prevalence	9	(3-20)
Sensitivity	80	(30-99)
Specificity	90	(78-96)
PPV	44	(15-77)
NPV	98	(87-100)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Prevalence	7	(2-18)
Sensitivity	50	(9-91)
Specificity	100	(91-100)
PPV	100	(20-100)
NPV	96	(86-99)
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Prevalence	37	(25-51)
Sensitivity	38	(19-61)
Specificity	71	(53-85)
PPV	44	(22-69)
NPV	66	(48-80)

Note.— Prevalence=frequency in the middle meatus; PPV=positive predictive value; NPV=negative predictive value.