

RENATA OLIVEIRA E NASSER

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE PONTUAÇÃO DE
GRAVIDADE NASOSSINUSAL ESPECÍFICA PARA PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós
Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Santa Casa de São Paulo para
obtenção do Título de **Mestre(a)** em
Pesquisa em Cirurgia.

SÃO PAULO
2026

RENATA OLIVEIRA E NASSER

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE PONTUAÇÃO DE
GRAVIDADE NASOSSINUSAL ESPECÍFICA PARA PACIENTES
COM FIBROSE CÍSTICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo para obtenção do Título de **Mestre(a)** em **Pesquisa em Cirurgia**.

Área de Concentração: **Pesquisa em Cirurgia**

Orientador: **Ricardo Landini Lutaif Dolci**

SÃO PAULO
2026

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca Central da
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Nasser, Renata Oliveira e

Desenvolvimento de sistema de pontuação de gravidade
nasossinusal específica para pacientes com fibrose cística./ Renata
Oliveira e Nasser. São Paulo, 2026.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da
Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Pesquisa
em Cirurgia.

Área de Concentração: Pesquisa em Cirurgia

Orientador: Ricardo Landini Lutaif Dolci

1. Fibrose cística 2. Índice de gravidade de doença 3.
Rinossinusite 4. Pólipos nasais 5. Qualidade de vida 6. Questionários

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Flávio, meu companheiro de vida, por ser apoio incondicional e base sólida que me permite seguir crescendo, tanto profissional quanto pessoalmente.

À minha filha, Flávia, primogênita, que, ainda tão pequena, foi também grande companheira desta jornada. Esteve ao meu lado nas idas a São Paulo, Salvador e Seattle, sempre sorridente, tornando tudo mais agradável.

Ao meu filho, Leonardo, que, ainda no ventre materno, trouxe consigo um novo impulso, motivando-me a seguir com mais foco, disciplina e propósito.

À minha mãe, Ivana, que nunca mediu esforços para que eu tivesse acesso à melhor formação possível, investindo em meu desenvolvimento não apenas acadêmico, mas também pessoal e emocional, sendo meu principal alicerce ao longo da vida.

Ao meu pai, José Ítalo, que, justamente no ano de início deste mestrado, demonstrou uma força de vontade admirável diante dos desafios, ensinando, na prática, o significado de resiliência e determinação.

Aos meus avós, Mílvia, Nydia e Zezé, que, juntos, somam quase três séculos de vida e permanecem lúcidos e curiosos, demonstrando que o aprendizado é um processo contínuo e atemporal.

E, por fim, e não menos importante, aos meus irmãos e demais familiares, pela força e suporte contínuo, fundamentais para a conclusão desta etapa, e aos amigos e colegas, pelo incentivo, parceria nos estudos e por tornarem essa trajetória mais leve e compartilhada.

Vive como se fosses morrer amanhã. Aprende como se fosses viver para sempre.

Mahatma Gandhi

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Ricardo Dolci, pela orientação e contribuição decisiva na condução deste trabalho, bem como pelos ensinamentos práticos sobre cuidado com o paciente, disponibilidade e compromisso com a medicina.

À Dra. Neiva Damaceno, pela confiança, disponibilidade e generosidade ao abrir as portas de seu ambulatório, viabilizando o contato com seus pacientes e contribuindo de forma essencial para a realização deste estudo.

À Daniela Malheiros, pela gentileza em disponibilizar dados de seu trabalho em pacientes com fibrose cística, desempenhando papel fundamental na viabilização deste estudo.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, pela sólida formação e pelos valores que transmite, especialmente no que se refere à empatia e à humanização no cuidado.

Ao Departamento de Otorrinolaringologia, pelos seus preceptores, antigos e atuais e por toda equipe, pela contribuição essencial à minha formação profissional e pelo ambiente acolhedor, que se configura como uma verdadeira família.

Aos professores que fizeram parte da minha formação, desde a infância até o mestrado, pela dedicação ao ensino e por inspirarem a busca contínua pelo conhecimento e pela ciência.

Aos pacientes, especialmente aqueles com fibrose cística, pela confiança, disponibilidade e exemplo de resiliência, que conferem propósito à prática clínica e impulsionam o avanço do conhecimento científico.

À minha família e aos meus amigos, por serem base, incentivo e equilíbrio ao longo desta jornada.

ABREVIATURA E SÍMBOLOS

AUC – Área sob a curva

CFF – Cystic Fibrosis Foundation

CFTR – Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

DO – Disfunção olfativa

DRFC – Diabetes relacionada à fibrose cística

EPOS – European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

ETI – Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor

EVA – Escala Visual Analógica

FC – Fibrose cística

FESS – Cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais

LM – Lund-Mackay

MLK – Lund-Kennedy modificado

NPS – Nasal Polyp Score

ROC - Receiver Operating Characteristic

RSC – Rinossinusite crônica

SL – Sheikh-Lind

SN-5 – Sinonasal-5 Survey

SNOT-22 – Sinonasal Outcome Test – 22 items

TALE – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TC – Tomografia computadorizada

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Revisão da Literatura.....	03
1.1.1 Fisiopatologia da Doença.....	03
1.1.2 Via Aérea Universal.....	04
1.1.3 Cultura e exacerbações.....	04
1.1.4 Diagnóstico de Rinossinusite Crônica (RSC).....	05
1.1.5 Sintomas Nasais.....	06
1.1.6 Endoscopia Nasal.....	07
1.1.7 Alterações Tomográficas.....	07
1.1.8 Genótipo e Severidade Nasossinusal.....	09
1.1.9 Ferramentas para avaliação otorrinolaringológica.....	10
1.1.10 Moduladores do CFTR e impacto na RSC.....	14
2- OBJETIVOS.....	16
3- CASUÍSTICA E MÉTODO.....	17
4- RESULTADOS.....	25
4.1 Classificação piloto FOUR-FC.....	30
5- DISCUSSÃO.....	37
6- CONCLUSÃO.....	46
7- ANEXOS	47
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
RESUMO.....	68
ABSTRACT.....	69

1. INTRODUÇÃO

Fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva que atinge a função exócrina de vários órgãos (1,2). É mais comum em caucasianos e possui uma prevalência na América do Sul de 1/8.000 a 1/10.000 (2).

É diagnosticada por níveis anormalmente elevados de cloreto no suor ou por testes genéticos (3). A patogênese pode ser explicada devido a uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da Fibrose Cística (CFTR) localizada no braço longo do cromossomo 7 (1).

A alteração no CFTR causa um defeito no transporte de íons cloreto, o que leva à absorção excessiva de sódio e água e altera a propriedade viscoelástica do muco tornando-o mais viscoso (1,3–5).

Na superfície da mucosa respiratória, o muco espesso prejudica a função mucociliar normal, favorecendo sua estase, que por sua vez propicia colonização bacteriana e inflamação crônica (1,2,6–8). Essa condição também predispõe a episódios recorrentes de rinossinusite, resultando em intensa morte celular e perpetuação desse processo inflamatório, o que pode culminar em hiperplasia da mucosa, edema tecidual e formação de pólipos nasais (9).

Diante disso, o distúrbio do trato respiratório superior mais comum em indivíduos com fibrose cística é a rinossinusite crônica (RSC), a qual exerce impacto negativo sobre o trato respiratório inferior, contribuindo para exacerbações pulmonares e redução da qualidade de vida (2).

Atualmente, existem numerosos instrumentos de qualidade de vida relacionados à saúde que avaliam a população em geral (8). Na otorrinolaringologia vários instrumentos de qualidade de vida foram validados e são utilizados regularmente para avaliar pacientes com rinossinusite crônica (8,10).

Entretanto, o desenvolvimento de instrumentos padronizados e validados para avaliação da RSC relacionada à fibrose cística permanece uma lacuna crítica não atendida (7).

Os estudos clínicos frequentemente incorporam medidas de qualidade de vida autorreferidas pelos pacientes como desfecho (11). Além disso, os achados radiográficos e endoscópicos isoladamente não refletem de forma confiável a gravidade dos sintomas relatados pelos pacientes com RSC relacionada à fibrose cística (7).

A gravidade da rinossinusite crônica varia significativamente: ao mesmo tempo que uma grande parcela de pacientes com fibrose cística apresenta achados de inflamação nasossinusal, nem todos os pacientes necessitam de intervenção (6).

Consequentemente, persistem incertezas quanto ao tratamento ideal, às indicações cirúrgicas e aos resultados do tratamento da rinossinusite crônica com fibrose cística, levando a uma grande divergência na prática e dificuldade no manejo destes pacientes pelos Otorrinolaringologistas (10).

Além disso, o uso inconsistente de ferramentas e critérios diagnósticos entre os estudos limita a comparabilidade dos resultados e dificulta a padronização de recomendações (12).

Considerando as particularidades dos pacientes com Fibrose Cística e o aumento da expectativa e da qualidade de vida decorrente das terapias moduladoras do CFTR, torna-se ainda mais importante dispor de uma ferramenta especificamente desenvolvida para auxiliar o otorrinolaringologista na avaliação da gravidade do acometimento nasossinusal, aplicável tanto à população pediátrica quanto à adulta.

Nesse contexto, diante da ausência de consenso específico para definição de gravidade nasossinusal nessa população, a classificação proposta busca uniformizar a avaliação desses pacientes ao transformar em parâmetros mais objetivos um cenário frequentemente subjetivo e heterogêneo na prática clínica.

Dessa forma, o instrumento pretende contribuir para a estratificação objetiva da doença, subsidiar a tomada de decisão terapêutica otorrinolaringológica, incluindo a indicação de cirurgia endoscópica nasal e permitir o monitoramento da resposta aos tratamentos instituídos.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA

A fibrose cística (FC) é uma doença causada por uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da FC (CFTR) localizado no cromossomo 7, que codifica uma proteína também chamada CFTR (13–16). Essa proteína atua como canal aniônico regulado, o que promove a condução de cloreto (Cl^-) e facilita o transporte de bicarbonato (HCO_3^-) (14,16).

Mais de 2.000 variantes de sequência do gene CFTR já foram identificadas, das quais aproximadamente 700 demonstraram causar doença. As mais comuns são agrupadas em seis classes, de acordo com os mecanismos pelos quais provocam disfunção da proteína CFTR (16,17).

As classes mais frequentemente associadas aos maiores valores de cloreto no suor, doença pulmonar mais grave e insuficiência pancreática são as I, II e III (16).

As mutações de classe I resultam na ausência de um canal CFTR funcional que impede a síntese adequada da proteína, exemplificada pela mutação p.Gly542X (16).

As mutações de classe II caracterizam-se por defeitos no processamento e no transporte intracelular do CFTR, levando à degradação prematura da proteína, como ocorre classicamente na mutação mais prevalente, F508del (16).

As mutações de classe III apresentam regulação defeituosa do mecanismo de abertura do canal CFTR (*gating*), exemplificada pela mutação G551D (4,16).

Já as mutações de classe IV-VI preservam algum grau de função residual da proteína, podendo apresentar níveis mais baixos de cloreto no suor e um fenótipo clínico mais leve (16).

Na classe IV, há redução da condutância do canal; na classe V, há diminuição da produção de CFTR funcional e, por fim, na classe VI, há uma menor estabilidade do CFTR na superfície celular, com perda progressiva de sua função (16).

Outrossim, mesmo dentro de uma mesma categoria mutacional, há uma variabilidade entre os indivíduos quanto à produção de CFTR funcional (14).

A proteína CFTR se localiza na superfície das células das vias aéreas, seios paranasais, glândulas sudoríparas, trato hepatobiliar e trato reprodutivo (7,15,18). Desta forma, sua disfunção causa desequilíbrio hidroeletrolítico com absorção excessiva de sódio e água, resultando em desidratação e produção de secreções espessas e viscosas (4,14).

O muco espesso compromete a depuração mucociliar, obstrui os óstios sinusais e reduz a ventilação dos seios paranasais, promovendo hipóxia local. Esse ciclo de retenção de secreções, hipóxia e inflamação crônica contribui para infecção persistente, dano tecidual progressivo e manifestações multissistêmicas características da fibrose cística, incluindo doença pulmonar progressiva, insuficiência pancreática exócrina e acometimento das vias aéreas superiores (2,4,16).

1.1.2 VIA AÉREA UNIVERSAL

O conceito de “via aérea universal” se sustenta pelo fato de que a mucosa do trato respiratório superior e inferior compartilham características estruturais e funcionais semelhantes, permitindo que o processo patológico se manifeste de forma paralela em ambos os segmentos (18,19).

Na fibrose cística, essa hipótese assume especial relevância, sustentando-se na premissa de que a redução da carga bacteriana nas vias aéreas superiores pode repercutir favoravelmente sobre o trato respiratório inferior, contribuindo para menor colonização pulmonar e melhor controle da doença respiratória nessa população (18).

1.1.3 CULTURAS E EXACERBAÇÕES

As espécies bacterianas mais frequentemente isoladas dos seios paranasais em pacientes com fibrose cística apresentam variação conforme a faixa etária: *Pseudomonas aeruginosa* é mais prevalente em indivíduos mais velhos, enquanto *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae* predominam nas faixas etárias mais jovens (16,19).

Estudos prévios demonstram alta concordância entre culturas de escarro e de secreção do meato médio, bem como correlação entre colonização pulmonar crônica e alterações endoscópicas nasais. Vale ressaltar que a *Pseudomonas aeruginosa* está associada ao declínio acelerado da função pulmonar e aumento da mortalidade, em razão de sua elevada capacidade de persistência e cronificação (13,20).

Há evidências também de que a via aérea superior, especialmente os seios paranasais, possam atuar como reservatório de patógenos, favorecendo exacerbações pulmonares e influenciando a gravidade da doença, mesmo na ausência de sintomas típicos de rinosinusite crônica (7,15,17,20,21).

1.1.4 DIAGNÓSTICO DE RINOSSINUSITE CRÔNICA

As diretrizes do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) definem rinosinusite crônica como uma inflamação do nariz e dos seios paranasais com duração superior a 12 semanas (22).

Essa inflamação é caracterizada pela presença de dois ou mais sintomas, sendo obrigatória a presença de pelo menos um dos seguintes: bloqueio/ obstrução/ congestão nasal ou secreção nasal (rinorreia anterior/posterior). Outros sintomas incluem dor/pressão facial, redução ou perda do olfato em adultos ou tosse em crianças (22).

O diagnóstico pode estar associado a sinais endoscópicos de pólipos nasais e/ou secreção mucopurulenta, principalmente do meato médio, e/ou edema/obstrução da mucosa, também predominante nessa região. As alterações tomográficas geralmente evidenciam alterações dentro do complexo osteomeatal (22).

A rinosinusite crônica (RSC) relacionada à fibrose cística é uma forma difusa de RSC secundária à disfunção mucociliar (7). Os sintomas de RSC na fibrose cística também incluem secreção mucopurulenta, obstrução nasal, cefaleia, dor orbitária e redução do olfato (17).

Os estudos de imagem e endoscopias nasais realizados em indivíduos com fibrose cística apresentam, de forma universal, achados compatíveis com RSC; entretanto, menos da metade dos pacientes relata sintomas nasossinusais, o que dificulta o diagnóstico nessa população (7).

1.1.5 SINTOMAS NASAIS

Os pacientes com fibrose cística possuem tendência a subestimar suas queixas nasossinusais (13,14,17,19,20).

Possivelmente, isso ocorre, porque a rinossinusite crônica se manifesta desde a infância levando o paciente a um processo de adaptação progressiva aos sintomas nasais (23). Além disso, geralmente apresentam manifestações clínicas mais graves de outros sistemas que exercem maior impacto sobre a qualidade de vida nessa população (23).

Assim como outros sintomas nasossinusais, como obstrução nasal e coriza, as alterações olfativas são frequentemente subestimadas em pacientes com fibrose cística (24,25). A disfunção olfativa (DO) afeta entre 60–95% dos pacientes com fibrose cística e é potencialmente perigosa, prejudicando a capacidade de detectar fumaça, vazamento de gás natural ou na identificação de alimentos estragados (26). Além disso, a perda do olfato pode associar-se à redução do apetite, contribuindo para o agravamento da desnutrição frequentemente observada nesses pacientes (26).

A natureza flutuante da perda olfativa na rinossinusite crônica ainda não é completamente compreendida (27). A DO em pacientes com fibrose cística com rinossinusite crônica é provavelmente causada por uma combinação de fatores como obstrução mecânica da transmissão do odor para a fenda olfatória, inflamação no neuroepitélio e remodelação do bulbo olfatório (25).

Os poucos estudos que avaliaram a correlação genótipo-fenótipo na doença nasossinusal da fibrose cística não demonstraram associação consistente (21,28). Em relação ao olfato, Beswick *et al.* observaram que a diabetes relacionada à fibrose cística esteve associada a pior prognóstico olfativo, enquanto a heterozigose para F508del também se relacionou a piora do olfato (29).

De modo geral, independentemente da intensidade sintomática, alterações endoscópicas e radiológicas de RSC são frequentemente observadas em indivíduos com fibrose cística (7,19).

1.1.6 ENDOSCOPIA NASAL

A endoscopia nasal diagnóstica permite uma avaliação abrangente das vias de drenagem dos seios paranasais, sendo realizada com endoscópio rígido ou flexível de fibra óptica (30). Há correlação limitada entre a sintomatologia dos pacientes com fibrose cística e a avaliação endoscópica nasal (17,31).

Apesar dessa dissociação clínico-endoscópica, a endoscopia nasal é um método complementar que melhora sensivelmente a detecção de alterações quando comparada a um exame físico comum e em pacientes com fibrose cística são quase sempre anormais (19). O exame pode revelar caracteristicamente nessa população abaulamento da parede lateral do nariz, bem como secreção nasal espessa, edema da mucosa e polipose nasal (6,31).

A prevalência da polipose nasal nos pacientes com fibrose cística apresenta ampla variação entre os estudos, oscilando de 7 a 56% (6). Além disso, mais de 60% dos pólipos não são visualizados fora do meato médio. Considerando que a presença de pólipos nasais pode representar um marcador objetivo de comprometimento nasossinusal nessa população, esses achados reforçam a importância da endoscopia nasal no acompanhamento clínico dos pacientes com fibrose cística (6,19).

1.1.7 ALTERAÇÕES TOMOGRÁFICAS

De forma consistente com a literatura, observa-se fraca associação entre achados radiológicos e intensidade da sintomatologia percebida pelos pacientes com fibrose cística (17,20).

Desta forma, a tomografia computadorizada (TC) sem contraste torna-se relevante em uma primeira avaliação dos pacientes com rinossinusite crônica associada à fibrose cística (31,32).

Desde 1980, reconhece-se que os seios paranasais estão quase sempre acometidos em crianças com fibrose cística. Embora a opacificação sinusal isolada não seja diagnóstica da doença, a presença de seios paranasais bem aerados praticamente exclui o diagnóstico com razoável grau de certeza (32).

Além disso, como a fisiopatologia da fibrose cística difere daquela da rinossinusite crônica clássica, existem características tomográficas específicas capazes de distinguir a doença sinusal associada à fibrose cística da rinossinusite crônica não relacionada à doença (32).

As alterações tomográficas mais frequentes incluem opacificação difusa dos seios paranasais, frequentemente associada à polipose nasossinusal, abaulamento da parede lateral nasal, aplasia do seio frontal, hipoplasia dos seios maxilar e esfenoidal e ausência de variantes de pneumatização (33). Outros achados incluem desmineralização do processo uncinado, osteíte e neoformação óssea (31,32).

O desenvolvimento dos seios paranasais é altamente sensível à disfunção do CFTR. Hipoplasia ou aplasia sinusal é encontrada em 67% dos adultos portadores de dois alelos leves causadores de fibrose cística, enquanto em indivíduos com dois alelos graves apresentam taxa de desenvolvimento sinusal anormal superiores a 95% na TC (17).

Constata-se uma taxa de 68,2% de aplasia ou hipoplasia do seio frontal e de 84,7% de aplasia ou hipoplasia do seio esfenoidal (20). Outros estudos relataram que 44% dos adultos com fibrose cística geneticamente confirmada apresentam aplasia bilateral dos seios frontais, prevalência mais de dez vezes superior à observada em grupos controles (32,33) .

A etiologia das variações anatômicas e da opacificação sinusal permanece incerta, sendo provavelmente multifatorial (20,33). A rinossinusite crônica na infância tem sido a explicação mais frequentemente sugerida para a aplasia ou hipoplasia dos seios paranasais: a inflamação crônica precoce pode impedir a pneumatização adequada (20).

A própria rinossinusite associada ou não a polipose também pode levar a diminuição da saturação de oxigênio e alterações de temperatura. Outros fatores que influenciam a conversão da medula vermelha (por exemplo, anemia) demonstraram também reduzir a pneumatização sinusal (32,33).

O abaulamento medial da parede lateral nasal, denominado pseudomucocele, é um achado relevante por ocorrer quase exclusivamente em pacientes com fibrose cística, com prevalência variando de 12% a 76%. Seu surgimento, geralmente desde a infância, decorre da pressão exercida

pelo conteúdo do antro maxilar sobre a parede medial do seio maxilar, estrutura óssea relativamente complacente (20).

1.1.8 GENÓTIPO E SEVERIDADE NASOSSINUSAL

Diversos estudos que investigaram a relação entre o genótipo do CFTR e a gravidade da doença nasossinusal em pacientes com fibrose cística não identificaram associação consistente entre mutações mais severas e pior sintomatologia ou maior comprometimento estrutural (17,21).

Não foi observada correlação entre a estratificação de risco genotípico e os escores tomográficos pré-operatórios de Lund–Mackay, tampouco o genótipo se mostrou preditor independente da gravidade da doença à tomografia em análises multivariadas (17,21). Da mesma forma, não se verificou associação entre o genótipo e a necessidade de cirurgia sinusal (21).

A literatura é controversa sobre esse tópico, pois alguns estudos relataram que a mutação F508del em homozigose estaria relacionada a maior gravidade da rinossinusite, a presença de pólipos nasais e maior necessidade de cirurgia endoscópica dos seios paranasais (23,34).

Entretanto, trabalhos subsequentes, incluindo estudos em população pediátrica, não identificaram relação entre o genótipo e a ocorrência de cirurgia nasal, presença de pólipos nasais, escores elevados de Lund–Mackay ou maior tempo de internação hospitalar (23).

Adicionalmente, pacientes com genótipos de alto risco (classes I–III) não apresentaram diferenças significativas nos escores SNOT-22, Lund–Mackay e Lund–Kennedy quando comparados àqueles de baixo risco (classes IV–VI). Esse achado diverge parcialmente do estudo de Berkhout *et al.*, que observaram escores tomográficos mais elevados em indivíduos com mutações de classes I–III (31).

Em conjunto, as evidências sugerem que a relação entre o genótipo do CFTR e a gravidade da doença nasossinusal permanece inconsistente na literatura. Esses achados indicam utilidade limitada do genótipo isolado como preditor de gravidade ou de necessidade cirúrgica, reforçando a importância de uma avaliação integrada, baseada em parâmetros clínicos e endoscópicos.

1.1.9 FERRAMENTAS PARA AVALIAÇÃO OTORRINOLARINGOLÓGICA

Na prática clínica atual, a avaliação de pacientes com rinossinusite crônica associada à fibrose cística fundamenta-se em uma abordagem multimodal que combina instrumentos de qualidade de vida, achados da endoscopia nasal e exames de imagem seccionais (31).

A integração desses métodos permite caracterizar de forma mais abrangente a gravidade do acometimento nasossinusal e facilitar, com maior precisão, as decisões terapêuticas (31).

As ferramentas citadas neste texto encontram-se descritas na íntegra no Anexo 1.

1.1.9.1 QUESTIONÁRIOS PARA SINTOMAS E QUALIDADE DE VIDA NA FIBROSE CÍSTICA

A rinossinusite crônica (RSC) é reconhecida por impactar significativamente a qualidade de vida na população geral, e efeitos semelhantes são presumidos em indivíduos com fibrose cística (7).

Entretanto, ainda não existem instrumentos de qualidade de vida desenvolvidos especificamente para pacientes com rinossinusite crônica associada à fibrose cística (11). Por isso, a *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) recomenda a utilização de instrumentos de qualidade de vida nasossinusal como o SN-5 para crianças entre 6 e 12 anos e o SNOT-22 para indivíduos com 13 anos ou mais com o objetivo de identificar sintomas nasossinusais (7).

O SNOT-22 foi originalmente desenvolvido para avaliação após cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (FESS), porém passou a ser amplamente utilizado também em estudos com desfechos não cirúrgicos (20).

Recentemente validado para adultos com fibrose cística, o SNOT-22 demonstrou ser um instrumento confiável e responsivo para avaliação da qualidade de vida relacionada à rinossinusite crônica (35).

Além disso, escores totais superiores a 21 pontos estiveram associados à presença de RSC nessa população (21,31).

O questionário Sinonasal-5 (SN-5) é um instrumento validado de qualidade de vida nasossinusal pediátrica. Com base no relato dos pais em cinco domínios (infecções sinusais, obstrução nasal, sintomas alérgicos, sofrimento emocional e limitações de atividade), em uma escala de sete pontos, indica a frequência com que os sintomas afetaram o paciente nas últimas quatro semanas (11,36).

Embora o SN-5 tenha sido descrito como um instrumento confiável para avaliação qualitativa dos sintomas de rinossinusite crônica (RSC) em crianças entre 2 e 12 anos, um estudo sugeriu que, na fibrose cística, sua aplicabilidade pode ser mais útil em crianças de 0 a 4 anos do que naquelas com idade superior a 5 anos (11).

A Escala Visual Analógica (EVA) constitui um método válido para avaliação da gravidade sintomática em diversas patologias, sendo amplamente utilizada na atenção primária (37). Consiste em uma linha contínua de 10 cm, cujos extremos representam ausência e intensidade máxima do sintoma, permitindo quantificação objetiva da percepção subjetiva do paciente (37).

Na RSC, valores de 3cm e 7cm foram estabelecidos como pontos de corte para diferenciar doença leve, moderada e grave, com boa correlação com autopercepção de gravidade (37). Evidências demonstram que valores ≥ 5 estão associados à doença não controlada e a maior impacto na qualidade de vida (37).

É fundamental destacar que EVA não constitui um teste diagnóstico, mas sim uma ferramenta destinada à mensuração da gravidade sintomática. Ademais, um estudo demonstrou alta responsividade às mudanças clínicas após tratamento, reforçando sua utilidade no acompanhamento evolutivo (37). Enfim, a simplicidade de aplicação dessa escala e a reprodutibilidade de resultados entre diferentes países sustentam sua aplicabilidade universal (37).

1.1.9.2 CLASSIFICAÇÕES ENDOSCÓPICAS

Uma classificação amplamente utilizada para avaliação endoscópica em pacientes com rinossinusite crônica é o escore de Lund-Kennedy modificado (20). Esse sistema foi proposto a partir da estrutura do sistema original de Lund-Kennedy, mantendo os domínios de pólipos, edema e secreção, porém excluindo os componentes de crostas e cicatrizes (38).

Atualmente o sistema mais utilizado é o Nasal Polyp Score (NPS) que é apresentado também como uma escala endoscópica quantitativa. O instrumento baseia-se na avaliação do tamanho e da extensão dos pólipos nasais em escala ordinal de 0 a 4 para cada fossa nasal, resultando em um escore máximo total de 8 pontos como demonstrado em figura 1 (39).

Valores mais elevados deste escore refletem maior carga polipoide, sendo que um NPS ≥ 5 (com pelo menos 2 pontos em cada lado) serve como parâmetro para definição de gravidade da rinossinusite crônica com polipose (39).

Pontuação	Tamanho do pólio
0	Sem pólipos
1	Pólio pequeno no meato médio que não ultrapassa o bordo inferior do corneto médio
2	Pólio que ultrapassa o bordo inferior do meato médio
3	Pólio grande que chega ao bordo inferior do corneto inferior ou pólio medial ao corneto médio
4	Pólio grande que causa obstrução completa da cavidade nasal inferior

Figura 1 - Nasal Polyp Score (NPS)

Fonte: Marques *et al* (39)

1.1.9.3 SISTEMAS DE PONTUAÇÃO DE TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Os principais sistemas de pontuação tomográfica utilizados na avaliação da rinossinusite encontram-se sintetizados no Quadro 1, cujas características principais e limitações são justificadas na sequência.

Quadro 1 - Sistemas de classificação tomográfica da rinossinusite crônica e suas limitações.

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO	MÉTODO DE PONTUAÇÃO	DIFERENCIAL	LIMITAÇÃO
LUND-MACKAY (LMS)	0 = Sem opacificação 1 = Opacificação parcial 2 = Opacificação total	Simplicidade e alta reprodutibilidade; inclui avaliação do complexo óstio-meatal	Baixa discriminação no escore intermediário; limitada sensibilidade para mudanças clínicas
NAIR	0 = 0% opacificação 1 = <25% 2 = 25–50% 3 = >50%	Maior refinamento da opacificação em relação ao LMS	Não avalia o complexo óstio-meatal; não diferencia etmoide anterior do posterior
SHEIKH-LIND (SL)	Avaliação multidimensional (opacificação + alterações estruturais)	Específico para FC; inclui obstrução nasal, deslocamento da parede lateral, desmineralização do unciforme, pseudomucocele	Maior complexidade; menor difusão na prática clínica
EGGESBØ	Classificação em normal / hipoplásico / aplásico + medida do etmoide	Avalia desenvolvimento sinusal / anatomia.	Não avalia atividade inflamatória; não reflete gravidade clínica

Diversos sistemas tomográficos para avaliação da gravidade da rinossinusite já foram descritos, sendo o de Lund-Mackay (LM) o mais utilizado, embora apresente baixa discriminação dos graus intermediários de inflamação (30,40). O sistema de Nair, por sua vez, utiliza maior estratificação da opacificação tomográfica, porém sem avaliar o complexo óstio-meatal nem diferenciar o etmoide anterior do posterior (41).

Contudo, pacientes com fibrose cística apresentam alterações tomográficas peculiares, limitando a aplicabilidade de sistemas não validados para essa população (40). Dessa forma, foram desenvolvidos sistemas específicos, como o Sheikh-Lind, voltado à avaliação da gravidade da doença sinusal e alterações estruturais associadas, e o método de Eggesbø, direcionado principalmente à caracterização do subdesenvolvimento anatômico dos seios paranasais (33,40).

Apesar da existência de sistemas tomográficos específicos para fibrose cística, a tomografia computadorizada apresenta baixa especificidade e pouca correlação com sintomas não devendo ser utilizada isoladamente no acompanhamento da doença (41).

1.1.10 MODULADORES DO CFTR E IMPACTO NA RSC

O manejo atual da rinossinusite crônica (RSC) em pacientes com fibrose cística baseia-se em irrigações nasais com solução salina, antibióticos orais, corticosteroides tópicos e sistêmicos, agentes mucolíticos e cirurgia endoscópica, sendo esta última geralmente para casos refratários ao tratamento clínico (42).

Com o advento dos moduladores do CFTR, observa-se uma mudança no curso fisiopatológico da doença. Intervenções precoces podem atenuar, ao menos parcialmente, a progressão do acometimento sistêmico (16).

A terapia moduladora do CFTR mais recente é uma combinação tripla composta por elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI). Esta foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) para pacientes com pelo menos uma mutação F508del. O limite etário para sua administração foi recentemente reduzido de 12 para 6 anos de idade (42).

Os moduladores do CFTR demonstraram impacto significativo na qualidade de vida, incluindo melhora significativa nos escores do SNOT-22, com redução mais expressiva no subdomínio nasal (12,43). Houve melhora objetiva da congestão nasal e redução do tamanho dos pólipos ao exame clínico (43). Em contrapartida, a função olfatória não apresentou melhora estatisticamente significativa (29).

A terapia com ETI esteve associada também à redução da ocorrência de exacerbações agudas da RSC e à melhora significativa do quadro sinusal avaliada por métodos endoscópicos e radiológicos (42).

Apesar da literatura ainda limitada, os moduladores do CFTR demonstraram benefício sustentado sobre a rinossinusite crônica na fibrose cística, corroborando a recomendação da *Cystic Fibrosis Foundation* para seu uso em pacientes elegíveis com RSC mesmo na ausência de sintomas pulmonares (43).

Entretanto, a escassez de estudos reforça a necessidade de ferramentas padronizadas para avaliação dessa população, promovendo maior uniformidade metodológica e avanço do conhecimento científico na área.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Desenvolver um sistema de pontuação para classificação da gravidade nasossinusal específico para pacientes com fibrose cística.

2.2 Objetivo secundário

Testar a aplicabilidade da classificação piloto proposta em uma coorte retrospectiva de pacientes com fibrose cística.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de um estudo metodológico voltado ao desenvolvimento de um instrumento piloto para classificação da gravidade da doença nasossinusal em pacientes com fibrose cística, seguido de avaliação preliminar de sua aplicabilidade em caráter exploratório.

Para contemplar os objetivos primário e secundário, o estudo foi estruturado em duas fases. A primeira, voltada ao desenvolvimento da classificação piloto, compreendeu quatro etapas sequenciais (etapas 1 a 4; Figura 2). A segunda fase, destinada à aplicação do instrumento em uma coorte retrospectiva para avaliação preliminar de sua aplicabilidade, foi composta por duas etapas adicionais (etapas 5 e 6; Figura 3).

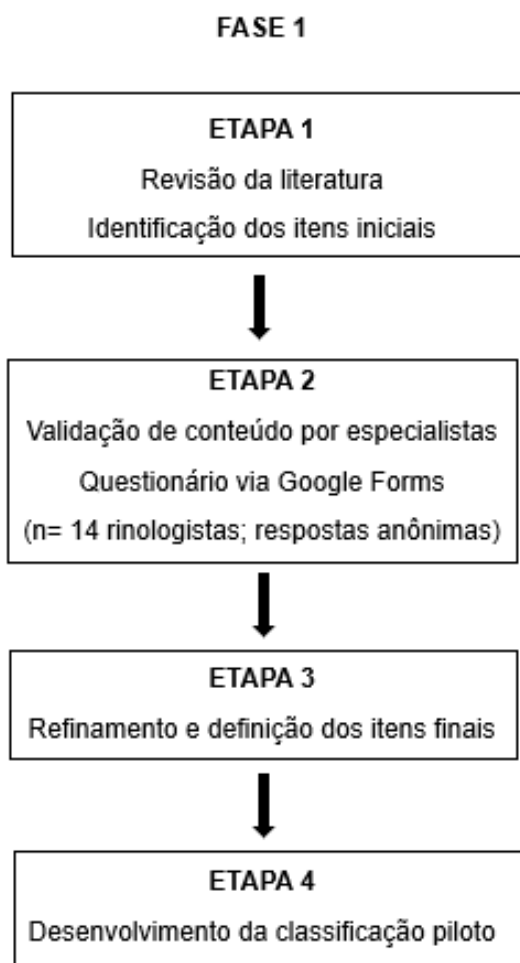


Figura 2 - Fluxograma das etapas da Fase 1: processo de desenvolvimento da classificação piloto de gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística.

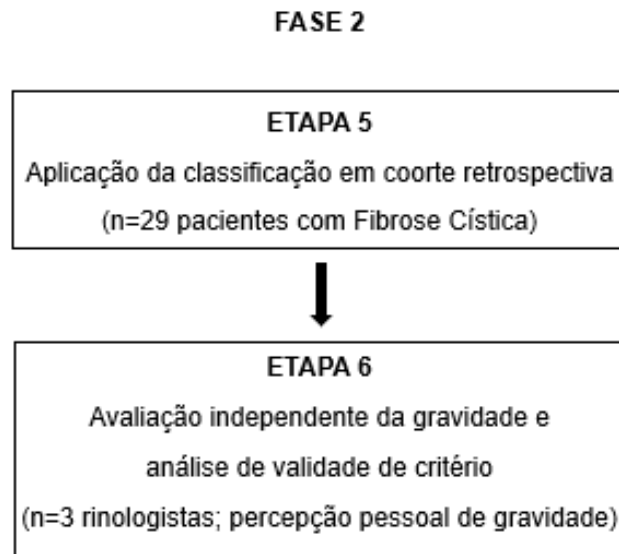


Figura 3 - Fluxograma das etapas da Fase 2: avaliação preliminar e exploratória da aplicabilidade da classificação piloto.

3.1 Fase 1: Desenvolvimento da classificação piloto

3.1.1 Etapa 1: Revisão da literatura e identificação dos itens iniciais

Inicialmente, foram identificados na literatura estudos relacionados ao tema, com ênfase nas ferramentas empregadas na avaliação otorrinolaringológica de pacientes com fibrose cística.

A partir dessa revisão, e diante da inexistência de uma ferramenta validada específica para essa população, foram selecionados domínios e itens considerados relevantes na prática clínica otorrinolaringológica para avaliação do acometimento nasossinusal nesses pacientes.

3.1.2 Etapa 2: Validação de conteúdo por especialistas

Na etapa subsequente, foi conduzido um método Delphi adaptado em rodada única para avaliação dos itens previamente selecionados. Participaram 14 rinologistas de reconhecida atuação nacional, vinculados a serviços acadêmicos e/ou com ampla experiência no manejo da rinossinusite crônica associada à fibrose cística.

A avaliação foi realizada por meio de questionário estruturado, disponibilizado na plataforma Google Forms, e respondido de forma anônima pelos especialistas. O questionário aplicado encontra-se apresentado na íntegra no Anexo 2.

Inicialmente os participantes foram questionados quanto ao conhecimento prévio de algum instrumento específico voltado à avaliação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística, permitindo resposta aberta para citação de ferramentas eventualmente existentes.

Em seguida, os especialistas deveriam selecionar, dentre diferentes variáveis selecionadas na Etapa 1 da Fase 1 cinco consideradas relevantes para avaliação da gravidade da doença nasossinusal nos pacientes com Fibrose Cística. Posteriormente, os participantes foram convidados a atribuir um grau de importância aos cinco itens previamente selecionados, utilizando escala ordinal de 1 a 5, em que 5 correspondia ao maior grau de relevância clínica.

O questionário também incluiu perguntas abertas para que os especialistas pudessem sugerir outros itens considerados importantes, bem como atribuir peso de importância a esses novos parâmetros eventualmente propostos.

Além disso, foram investigadas as escalas habitualmente utilizadas para avaliação dos sintomas nasais em pacientes com fibrose cística incluindo instrumentos subjetivos empregados na prática clínica.

Ainda, foram abordados os métodos utilizados para avaliação endoscópica nasal e radiológica dos pacientes com fibrose cística, incluindo os diferentes sistemas de classificação empregados na prática clínica.

Em relação à tomografia computadorizada dos seios da face, os participantes foram questionados não apenas sobre sua solicitação na avaliação inicial, mas também sobre os critérios utilizados para indicação do exame, incluindo sua utilização como ferramenta auxiliar na decisão cirúrgica e no acompanhamento evolutivo dos pacientes após tratamento clínico ou cirúrgico.

Por fim, foram avaliados os critérios utilizados pelos especialistas para acompanhamento da resposta terapêutica após tratamento clínico, medicamentoso ou cirúrgico, incluindo parâmetros clínicos, olfatórios, endoscópicos e radiológicos. Os participantes também atribuíram grau de importância a esses métodos de acompanhamento por meio de escala ordinal de 1 a 5.

Adicionalmente, investigou-se a percepção dos especialistas quanto à utilidade do desenvolvimento de uma ferramenta simplificada específica para avaliação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística, tanto para seguimento clínico quanto para auxílio na tomada de decisão cirúrgica.

O questionário foi finalizado com espaços destinados a sugestões adicionais, comentários livres e opiniões pessoais dos participantes acerca do tema proposto.

3.1.3 Etapa 3: Refinamento e definição dos itens da classificação

Com base nas respostas obtidas no painel de especialistas, os itens foram analisados criteriosamente. A partir desse processo, o conjunto inicial foi refinado, priorizando-se os itens considerados mais relevantes, com base tanto no grau de concordância entre os avaliadores quanto nas evidências disponíveis na literatura científica.

A definição de um número reduzido de domínios buscou favorecer a aplicabilidade clínica e a viabilidade operacional do instrumento, equilibrando abrangência conceitual e praticidade de utilização. Tal estratégia está em consonância com os princípios metodológicos do COSMIN, que enfatizam relevância clínica, clareza conceitual e validade de conteúdo na construção de instrumentos em saúde (44).

Para o processo de refinamento da classificação, os domínios que apresentaram frequência de concordância superior a 60% entre os especialistas foram considerados prioritários para composição do instrumento piloto. Esse ponto de corte foi definido de maneira

empírica, com o objetivo de selecionar os itens de maior relevância clínica e consenso entre os avaliadores.

Os itens com concordância inferior a 50% foram considerados de baixa relevância para os objetivos da ferramenta e, portanto, excluídos. Já os domínios com frequência de concordância intermediária, entre 50% e 60%, foram submetidos à análise complementar, considerando-se sua relevância clínica, aplicabilidade prática e potencial utilidade no monitoramento longitudinal dos pacientes com fibrose cística.

Adicionalmente, foi avaliado o grau de importância atribuído por cada especialista aos cinco itens previamente selecionados. Para essa análise, realizou-se o somatório absoluto das pontuações atribuídas a cada item, permitindo não apenas identificar sua frequência de seleção, mas também mensurar o peso relativo de relevância conferido pelos avaliadores.

Com base na análise integrada das respostas dos especialistas, da literatura científica e do índice de relevância obtido para cada domínio, foram definidos os componentes finais e respectivas pontuações da classificação piloto.

3.1.4 Etapa 4: Desenvolvimento da Classificação Piloto

Com base nos itens definidos na etapa anterior, foi elaborada uma versão piloto da classificação de gravidade nasossinusal.

3.2 Fase 2: Avaliação exploratória preliminar da aplicabilidade clínica da classificação piloto

3.2.1 Etapa 5: Aplicação em coorte retrospectiva

A classificação proposta foi aplicada retrospectivamente em uma amostra de pacientes com diagnóstico confirmado de fibrose cística, provenientes de estudo epidemiológico prévio e acompanhados em serviço terciário especializado na cidade de São Paulo (SP), no período de abril a julho de 2024.

Amostra

A seleção da amostra foi realizada por conveniência, incluindo todos os pacientes elegíveis acompanhados no serviço durante o período do estudo.

Critérios de Inclusão

- Diagnóstico confirmado de fibrose cística por teste do suor e/ou teste genético;
- Acompanhamento regular no serviço durante o período analisado;
- Disponibilidade de dados clínicos completos em prontuário;

Critérios de Exclusão

- Recusa em participar da pesquisa;
- Impossibilidade de contato telefônico após várias tentativas documentadas para coleta de informações complementares;
- Impossibilidade de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), quando aplicável.

Os dados utilizados já se encontravam registrados em prontuário médico e organizados em planilha eletrônica. Informações adicionais foram complementadas por contato telefônico com os pacientes ou responsáveis quando necessário.

A classificação piloto desenvolvida foi aplicada à coorte retrospectiva, seguida da estratificação para cada paciente em doença leve, moderada ou grave conforme a sua pontuação final.

3.2.2 Etapa 6: Avaliação independente da gravidade e comparação com a classificação aplicada

Para avaliação preliminar da validade de critério da classificação proposta, foi elaborada uma planilha estruturada contendo todas as informações clínicas e complementares dos pacientes da amostra, a qual foi encaminhada a três rinologistas experientes.

Entre os dados disponibilizados estavam idade, mutação genética, presença de comorbidades, sintomas nasais, presença de hiposmia, escore SNOT-22, achados endoscópicos, incluindo escore de Lund-Kennedy, resultado do teste olfatório de Connecticut, escore tomográfico de Lund-Mackay, resultados de culturas de secreção nasal e pulmonar, histórico de cirurgia nasal prévia e número de exacerbações de rinossinusite no último ano. O anonimato dos participantes foi rigorosamente preservado durante todo o processo de avaliação.

Com base nesses dados, os avaliadores classificaram individualmente cada paciente baseado em sua percepção clínica pessoal quanto à gravidade do acometimento nasossinusal em leve, moderado ou grave, sem acesso prévio à classificação proposta.

Os três avaliadores eram rinologistas de reconhecida experiência clínica. O Avaliador 1 correspondia ao orientador do estudo e participou do desenvolvimento da classificação proposta. Em razão desse envolvimento, a análise de validade de critério também incluiu dois avaliadores independentes externos, não participantes de nenhuma etapa de construção da ferramenta.

O Avaliador 2 possuía experiência no manejo da rinossinusite crônica com pólipos nasais, enquanto o Avaliador 3 atuava em serviço acadêmico de referência no acompanhamento de pacientes com fibrose cística.

O objetivo dessa etapa foi comparar a percepção clínica de rinologistas experientes com a classificação piloto desenvolvida, visando testar de forma exploratória sua aplicabilidade.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS, versão 25.0. A análise teve como objetivo avaliar, de forma preliminar, o desempenho do instrumento proposto, incluindo a coerência interna das pontuações, a concordância com o julgamento clínico de especialistas e a adequação dos pontos de corte definidos para a estratificação da gravidade nasossinusal em leve, moderada e grave.

A capacidade discriminativa dos pontos de corte estabelecidos para a classificação foi explorada por meio da construção de curva ROC (Receiver Operating Characteristic), com cálculo da área sob a curva (AUC), sensibilidade e especificidade para os diferentes limiares de gravidade. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

A concordância entre a classificação piloto e a classificação atribuída pelos avaliadores independentes foi analisada por meio do coeficiente Kappa ponderado, considerando a natureza ordinal das categorias de gravidade (leve, moderada e grave). A interpretação dos valores seguiu os critérios de Landis e Koch.

Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, sob o título “Desenvolvimento de Sistema de Pontuação de Gravidade Nasossinusal Específica para Pacientes com Fibrose Cística”, versão 1, CAAE nº 76997123.0.0000.5479, conforme Parecer nº 6.686.405 (Anexo 4).

Todos os participantes ou seus responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) previamente à inclusão no estudo. Nos casos envolvendo menores de idade, foi aplicado adicionalmente o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE), redigido em linguagem acessível e apropriada à faixa etária.

4. RESULTADOS

A primeira fase do estudo possibilitou o desenvolvimento inicial da classificação piloto, utilizando a literatura científica como base conceitual para seleção dos domínios potencialmente relevantes na avaliação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística.

Inicialmente foram selecionadas as seguintes variáveis: idade, sexo/gênero, mutação genética, comorbidades, sintomas nasais (incluindo obstrução nasal, cefaleia e sintomas alérgicos), avaliação subjetiva e objetiva do olfato, alterações endoscópicas nasais, abaulamento da parede medial do seio maxilar/pseudomucocele, presença de pólipos nasais, alterações tomográficas dos seios paranasais, swab nasal, cultura pulmonar, indicação de transplante pulmonar, achados otoscópicos e número de exacerbações de rinosinusite.

Esses itens foram posteriormente submetidos à avaliação de um painel de especialistas experientes. Quando questionados sobre a existência de instrumentos específicos para classificação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística, todos os 14 especialistas participantes relataram desconhecer ferramentas previamente estabelecidas.

Quanto aos itens sugeridos na primeira etapa da primeira fase, a análise das respostas do painel de especialistas demonstrou concentração de concordância em torno de poucos domínios considerados mais relevantes para avaliação da gravidade nasossinusal na fibrose cística.

Os pólipos nasais foram os itens mais frequentemente selecionados, com concordância de 85,7% dos participantes, seguidos pelas exacerbações de rinosinusite (71,4%), sintomas nasais (64,3%) e alterações tomográficas (64,3%). De acordo com os critérios previamente estabelecidos, esses quatro domínios foram considerados prioritários para composição da classificação piloto (Figura 4).

A análise do grau de relevância atribuído pelos especialistas aos itens previamente selecionados, em escala de 1 a 5, demonstrou distribuição semelhante à observada na frequência de seleção dos domínios, com destaque para as exacerbações de rinosinusite, que apresentaram a maior pontuação total (48 pontos). Na sequência, os pólipos nasais totalizaram 47 pontos, as alterações tomográficas 40 pontos, os sintomas nasais 39 pontos e a pseudomucocele 30 pontos, conforme ilustrado na Figura 5.

Os demais domínios, incluindo função pulmonar, comorbidades, mutação genética, avaliação olfativa, cultura pulmonar e idade, apresentaram frequência de concordância inferior a 40% e menores índices de relevância global, sendo inicialmente excluídos da composição da classificação proposta (Figuras 4 e 5).



Figura 4 - Frequência de seleção dos itens pelos especialistas na etapa de validação de conteúdo da classificação de gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística.

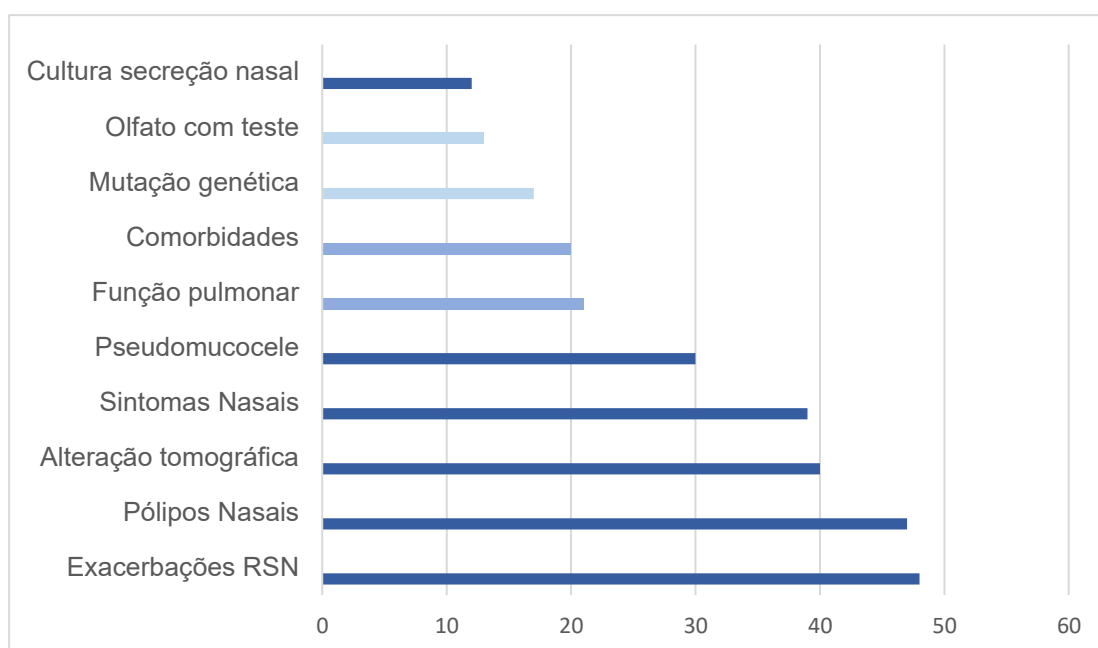


Figura 5 - Soma total dos graus de relevância atribuídos aos itens selecionados para avaliação da gravidade nasossinusal segundo especialistas.

As demais contribuições dos especialistas encontram-se detalhadas em gráficos no Anexo 3.

Em síntese, observou-se que a maioria dos especialistas utiliza o SNOT-22 e a escala visual analógica para avaliação dos sintomas nasais em pacientes com fibrose cística.

Na análise endoscópica, destaca-se a valorização da identificação de pseudomucocele nessa população, havendo distribuição equilibrada entre os especialistas que realizam apenas a avaliação da presença de pólipos nasais e aqueles que utilizam a classificação de Lund-Kennedy para sua quantificação.

Em relação à tomografia computadorizada dos seios paranasais, observou-se que a maioria dos rinologistas a solicita durante a avaliação inicial dos pacientes com fibrose cística, sendo o escore de Lund-Mackay o sistema mais frequentemente utilizado, seguido da análise direcionada para identificação de pseudomucocele. Entretanto, nenhum dos especialistas relatou utilizar a tomografia como ferramenta de monitoramento evolutivo durante o acompanhamento longitudinal.

Dessa forma, embora os achados tomográficos tenham sido considerados relevantes na avaliação inicial da doença nasossinusal, sua limitada aplicabilidade no seguimento longitudinal contribuiu para a não inclusão da tomografia como domínio isolado da classificação proposta. Em contrapartida, a pseudomucocele, apesar da menor concordância entre os especialistas, foi incorporada à ferramenta por representar um achado relevante em pacientes com fibrose cística e por poder ser identificada tanto pela endoscopia nasal quanto pela tomografia computadorizada.

Uma das questões finais do questionário investigou a opinião dos especialistas quanto à utilidade de uma ferramenta específica para avaliação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística, tendo sido observada concordância unânime.

Assim, a integração entre os achados da análise qualitativa do painel de especialistas e os resultados da etapa de seleção dos itens fundamentou a definição dos quatro domínios que compõem a versão final da classificação: sintomas nasossinusais, avaliação endoscópica nasal, presença de pseudomucocele e número de exacerbações de rinosinusite.

O primeiro domínio avalia a gravidade dos sintomas nasossinusais por meio da escala visual analógica (EVA). Esta foi selecionada por ser um instrumento

validado, de fácil aplicação e compreensão, além de aplicável a diferentes faixas etárias, incluindo crianças. Os sintomas incluídos na classificação foram obstrução nasal, rinorreia e/ou hiposmia, por representarem as queixas mais frequentemente relatadas nessa população.

A decisão quanto a pontuação do EVA se baseou na literatura e foi adaptada aos pacientes com fibrose cística. Atribuiu-se 0 ponto aos pacientes com EVA entre 0 e 2 cm, por corresponderem a mínima repercussão sintomática, respeitando o ponto de corte de 3cm para diferenciar uma doença leve e moderada na rinossinusite crônica e na rinite alérgica.

O conceito de que valores ≥ 5 estão associados à doença não controlada e maior impacto na qualidade de vida foi incorporado à presente ferramenta, considerando também a natureza oligossintomática dos pacientes com fibrose cística. Nesse contexto, valores de EVA > 5 cm receberam a pontuação máxima (4 pontos) na nossa classificação sugerida. Dessa forma, a estratificação final foi definida como: 0–2 cm = 0 ponto; 3–5 cm = 2 pontos; ≥ 6 cm = 4 pontos.

O segundo domínio corresponde à avaliação endoscópica nasal. O Nasal Polyp Score (NPS) foi selecionado por ser o mais utilizado atualmente, além de ser um instrumento validado, objetivo, simples na avaliação da rinossinusite crônica.

O NPS avalia a presença e a extensão dos pólipos nasais, com atribuição de 0 a 4 pontos conforme a gravidade do comprometimento endoscópico, considerando-se para a classificação a fossa nasal com maior pontuação. A definição da pontuação foi estabelecida pela correspondência direta entre o escore endoscópico observado e a pontuação atribuída na classificação proposta, conforme apresentado na Figura 1 (página 12).

Foi realizada uma única adaptação da escala original. Embora o instrumento preveja pontuação máxima de 8 pontos, com avaliação independente de cada fossa nasal, optou-se, no presente estudo, pela utilização de escore máximo de 4 pontos. Essa modificação fundamentou-se no fato de que pacientes com fibrose cística frequentemente apresentam acometimento bilateral e relativamente simétrico. Nos casos de assimetria, adotou-se metodologicamente a pior narina, estratégia utilizada em outros instrumentos clínicos para representação da maior gravidade da doença.

A pontuação endoscópica serviu como referência para os demais domínios da classificação, por ser a única a apresentar gradação ordinal de 0 a 4. Com base nessa lógica, adotou-se o escore 2 como representativo de comprometimento

moderado e o escore 4 como pontuação máxima também para os demais domínios, visando manter coerência interna e proporcionalidade entre os componentes do instrumento.

Complementarmente, a presença de pseudomucocoele foi considerada pelos especialistas um fator relevante na avaliação nasossinusal, razão pela qual foi alocada em um domínio independente, com pontuação isolada na classificação proposta.

A pontuação atribuída à pseudomucocoele foi definida como 2 pontos quando presente com o objetivo de manter o equilíbrio entre os componentes subjetivos e objetivos da classificação. A atribuição de um valor máximo poderia resultar em desproporção no escore final, até porque já existe um domínio para avaliação endoscópica. Assim, a escolha do valor intermediário foi realizada de forma empírica, visando preservar a coerência e balanço do modelo proposto.

Em relação às exacerbações de rinosinusite, quarto e último domínio selecionado da classificação, apesar da busca na literatura e da discussão com especialistas em otorrinolaringologia e pneumologia, não foi identificado consenso quanto a um ponto de corte ideal para os pacientes com Fibrose Cística.

Portanto, adotou-se como referência o sistema ABE proposto pela atualização da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2023). Nessa proposta, a ocorrência de duas ou mais exacerbações moderadas no último ano ou pelo menos uma exacerbação com necessidade de hospitalização caracteriza o grupo de maior risco clínico (45).

Embora esse modelo não possa ser diretamente transposto para a fibrose cística, ele reforça a relevância da frequência das exacerbações como marcador de gravidade e auxiliou, de forma empírica, na definição da pontuação adotada.

Assim, a ausência de exacerbações foi considerada indicativa de doença controlada, um episódio anual como acometimento moderado e duas ou mais exacerbações por ano como descontrole da doença, correspondendo, respectivamente, a 0, 2 e 4 pontos na classificação proposta.

A partir da combinação desses quatro domínios, foi estabelecida a pontuação total da classificação proposta. A estratificação preliminar da gravidade pela escala FOUR-FC foi definida em três categorias: ausente/leve (0–4 pontos), moderada (5–9 pontos) e grave (10–14 pontos) seguindo uma lógica de progressão clínica simples.

A classificação piloto desenvolvida foi denominada FOUR-FC e está apresentada no Quadro 2.

Quadro 2 – Modelo Piloto de classificação de gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística (FOUR-FC).

Domínio	Avaliação	Pontuação
1. Sintomas – EVA	0–2cm	0
(considerar a pior resposta: obstrução nasal, rinorreia ou hiposmia)	3–5cm	2
	6–10cm	4
2. Pontuação endoscópica de pólipos nasais (NPS)	Ausência de pólipos nasais	0
	Pequenos pólipos no meato médio / edema	1
	Pólipos restritos ao meato médio	2
	Pólipos ultrapassam o meato médio sem obstrução completa	3
	Polipose nasal maciça	4
3. Abaulamento da parede medial do seio maxilar / pseudomucocele	Ausente	0
	Presente	2
4. Exacerbações de rinosinusite no último ano	0	0
(com necessidade de antibioticoterapia ou corticoterapia oral)	1	2
	≥2	4

Nota: Classificação da gravidade baseada na pontuação total: ausente/leve (0–4 pontos), moderado (5–9 pontos) e grave (10–14 pontos).

EVA: escala visual analógica; NPS: Nasal Polyp Score.

Uma vez estabelecida a estrutura final da classificação FOUR-FC, realizou-se sua aplicação retrospectiva em uma coorte de pacientes com fibrose cística, correspondendo à segunda fase do estudo, com o objetivo de realizar avaliação exploratória preliminar da aplicabilidade clínica da ferramenta proposta.

Fluxograma da Amostra

Dos 40 pacientes inicialmente elegíveis em amostra retrospectiva: 4 foram excluídos por dados clínicos incompletos em prontuário que impossibilitavam aplicação da classificação; 6 não foram contatados após múltiplas tentativas e um evoluiu para óbito.

Foram, portanto, incluídos 29 pacientes no estudo. Esses 29 pacientes foram, classificados quanto à gravidade nasossinusal baseado na escala FOUR-FC em três categorias ordinais: leve, moderada e grave.

Características Gerais da Amostra

Os 29 pacientes incluídos apresentaram diagnóstico confirmado de fibrose cística, com idade média de 17,2 ± 8,4 anos e predomínio do sexo feminino. A mutação Phe508del foi a mais frequente, e as principais comorbidades observadas foram asma e diabetes relacionado à fibrose cística. As demais características encontram-se detalhadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas da amostra (Santa Casa de São Paulo, 2024)

Variável	n (%) ou valor	Variável	n (%) ou valor
Idade (anos)		Sexo	
Média ± DP	17,2 ± 8,4	Feminino	19 (65,5%)
Mediana	13 (10–39)	Masculino	10 (34,5%)
Genótipo CFTR		Comorbidades	
Presença de Phe508del	21 (72,4%)	Asma	5 (17,2%)
Phe508del homozigose	13 (44,8%)	Diabetes relacionado à FC	4 (13,8%)
Phe508del heterozigose	8 (27,6%)	Insuficiência pancreática	2 (6,9%)
Outras	8 (27,6%)	Hepatopatia crônica	2 (6,9%)

Nota: DP: desvio padrão; CFTR: *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*. Dados expressos em número absoluto (n) e percentual (%).

A aplicação da classificação FOUR-FC na amostra resultou em pontuações variando de 2 a 12 pontos, com média de $6,9 \pm 3,2$ e mediana de 6 pontos. Na estratificação por categorias de gravidade, 12 pacientes (41,4%) foram classificados como leves, 9 (31,0%) como moderados e 8 (27,6%) como graves. Os dados consolidados dos 29 pacientes incluídos na coorte retrospectiva encontram-se apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 – Características clínicas e aplicação da classificação FOUR-FC nos 29 pacientes incluídos na coorte retrospectiva.

Nº	Id	Mutação	EVA	SNOT	PN	LK	Exac.	FOUR	Classe
1	14	F508del hom./R1162X	3	23	N	4	0	2	Leve
2	33	Arg334Trp/Ser549Arg	8	59	N	4	3	12	Grave
3	13	F508del hom.	7	32	S	9	0	12	Grave
4	13	F508del/Gly542*	7	42	S	7	>4	11	Grave
5	20	F508del hom.	9	60	S	8	2	12	Grave
6	10	F508del hom.	6	22	S	6	2	7	Moderado
7	14	F508del hom.	3	7	S	6	2	8	Moderado
8	10	Gly542*/1pb	6	7	S	2	>4	12	Grave
9	14	F508del/Lys1250Argfs*9	8	53	S	10	0	6	Moderado
10	28	Pro205Ser/Arg1066Cys	2	12	N	3	1	4	Leve
11	18	F508del/Gly542	1	14	N	4	1	4	Leve
12	39	F508del/Gln1100Pro	8	55	S	9	4	11	Grave
13	17	Ser549Arg/Gly542*	4	21	N	3	0	4	Leve
14	11	Ser549Arg/Gly542*	6	31	N	4	0	6	Moderado
15	13	Ser549Arg heteroz.	6	36	S	10	1	8	Moderado
16	18	F508del hom.	3	11	N	4	0	2	Leve
17	13	Ser*/Val232Asp	5	25	N	2	0	4	Leve
18	13	F508del hom.	3	13	N	5	0	3	Leve

Nº	Id	Mutação	EVA	SNOT	PN	LK	Exac.	FOUR	Classe
19	11	F508del hom.	6	26	S	9	>4	10	Grave
20	11	CFTR pTyr1092	0	1	S	6	2	10	Grave
21	12	Ser589Arg	2	10	N	4	0	2	Leve
22	17	F508del hom.	0	1	N	2	0	4	Leve
23	13	F508del hom.	7	46	N	2	4	8	Moderado
24	29	Intrônica 1pb	6	48	N	4	1	6	Moderado
25	25	F508del/int. 26pb	4	32	N	2	2	6	Moderado
26	13	F508del hom.	3	18	N	4	0	4	Leve
27	10	F508del hom.	2	7	S	7	0	4	Leve
28	10	F508del/1152HIS	0	0	N	2	0	4	Leve
29	35	F508del	6	9	S	6	1	8	Moderado

Abreviações: Id: idade; EVA: Escala Visual Analógica; SNOT: Sinonasal Outcome Test-22; PN: presença de pólio nasal; LK: escore de Lund-Kennedy; Exac.: número de exacerbações de rinossinusite no último ano; FOUR: pontuação total da classificação FOUR-FC; N: não; S: sim; hom.: homozigose; heteroz.: heterozigose; int.: variante intrônica; mod.: moderada; F508del: deleção da fenilalanina na posição 508 do gene CFTR.

Na avaliação independente da gravidade nasossinusal, o orientador do estudo realizou inicialmente uma classificação da amostra baseada em sua percepção clínica. Observou-se elevada concordância entre essa avaliação e a classificação final do instrumento, com concordância observada de 89,7% e coeficiente Kappa de 0,841, caracterizando concordância quase perfeita.

Foram observadas três discordâncias (10,3%), todas caracterizadas por reclassificação para categorias de menor gravidade (downgrade), sem ocorrência de upgrade. Apesar dessa tendência discreta à subestimação da gravidade, o teste de McNemar não demonstrou viés sistemático estatisticamente significativo ($p = 0,223$), sugerindo que as discordâncias ocorreram de forma aleatória.

Já o segundo avaliador teve uma concordância entre a classificação proposta de 72,4%, com coeficiente Kappa de 0,581, indicando concordância moderada entre os métodos. Foram observadas discordâncias em 27,6% dos casos, distribuídas de forma semelhante entre downgrade (13,8%) e upgrade (13,8%). O teste de

McNemar também não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as classificações ($p = 0,766$), sugerindo ausência de viés sistemático na tendência de superestimação ou subestimação da gravidade nasossinusal pelo avaliador.

O terceiro avaliador teve uma concordância entre a classificação proposta de 89,7% com coeficiente Kappa de 0,842, indicando também boa concordância entre os métodos. Foram observadas discordâncias em 10,3% dos casos, distribuídas entre downgrade (3,4%) e upgrade (6,9%). O teste de McNemar não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre as classificações ($p = 0,607$) sugerindo ausência de viés sistemático na tendência de superestimação ou subestimação da gravidade nasossinusal pelo avaliador.

A comparação individual entre a classificação FOUR-FC e a percepção dos três avaliadores para os 29 pacientes incluídos encontra-se detalhada no Quadro 4.

Quadro 4 – Comparação entre a classificação FOUR-FC e a avaliação dos especialistas nos 29 pacientes incluídos na coorte retrospectiva, incluindo análise estatística de concordância.

Nº	Pontuação FOUR-FC	Classificação FOUR-FC	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 3
1	2	Leve	Leve	Leve	Leve
2	12	Grave	Grave	Grave	Grave
3	12	Grave	Grave	Moderada	Moderada
4	11	Grave	Grave	Grave	Grave
5	12	Grave	Grave	Grave	Grave
6	7	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
7	8	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
8	12	Grave	Moderado	Moderado	Grave
9	6	Moderado	Moderado	Grave	Moderada
10	4	Leve	Leve	Leve	Leve
11	4	Leve	Leve	Leve	Leve
12	11	Grave	Grave	Grave	Grave

Nº	Pontuação FOUR-FC	Classificação FOUR-FC	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliador 3
13	4	Leve	Leve	Moderado	Leve
14	6	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
15	8	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
16	2	Leve	Leve	Leve	Leve
17	4	Leve	Leve	Leve	Leve
18	3	Leve	Leve	Leve	Leve
19	10	Grave	Grave	Grave	Grave
20	10	Grave	Moderado	Moderado	Moderada
21	2	Leve	Leve	Leve	Leve
22	4	Leve	Leve	Leve	Leve
23	8	Moderado	Moderado	Grave	Grave
24	6	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
25	6	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado
26	4	Leve	Leve	Leve	Leve
27	4	Leve	Leve	Moderado	Moderado
28	4	Leve	Leve	Leve	Leve
29	8	Moderado	Leve	Leve	Moderado
	Análise estatística	Kappa	0,841	0,581	0,842
		Concordância (%)	89,7%	72,4%	89,7%
		Discordância (%)	10,3%	27,6%	10,3%
		Downgrade (%)	10,3%	13,8%	3,4%
		Upgrade (%)	0%	13,8%	6,9%
		Teste de McNemar (p)	0,223	0,766	0,607

Nota: Avaliador 1 corresponde ao orientador do estudo, enquanto os avaliadores 2 e 3 foram avaliadores independentes. O coeficiente Kappa foi interpretado segundo os critérios de Landis e Koch. Kappa: coeficiente de concordância de Cohen; downgrade:

reclassificação para categoria de menor gravidade em relação à classificação FOUR-FC; upgrade: reclassificação para categoria de maior gravidade; p: valor de significância estatística pelo teste de McNemar.

A análise da curva ROC utilizada para definição dos pontos de corte da classificação FOUR-FC demonstrou que o ponto de corte de 5 pontos apresentou sensibilidade e especificidade de 100% para diferenciação entre os casos leves e moderados (Tabela 2).

Tabela 2: Sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte da classificação FOUR-FC para diferenciação entre os pacientes leves e moderados.

VALOR	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
1,00	100,0%	0,0%
2,50	100,0%	25,0%
3,50	100,0%	33,3%
5,00	100,0%	100,0%
6,50	70,6%	100,0%
7,50	64,7%	100,0%
9,00	47,1%	100,0%
10,50	35,3%	100,0%
11,50	23,5%	100,0%
13,00	0,0%	100,0%

Adicionalmente, o ponto de corte de 9 pontos também apresentou sensibilidade e especificidade de 100% para distinção entre os pacientes classificados como moderados e graves (Tabela 3).

Tabela 3: Sensibilidade e especificidade dos diferentes pontos de corte da classificação FOUR-FC para diferenciação entre os pacientes moderados e graves.

VALOR	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
5,00	100,0%	0,0%
6,50	100,0%	55,6%
7,50	100,0%	66,7%
9,00	100,0%	100,0%
10,50	75,0%	100,0%
11,50	50,0%	100,0%
13,00	0,0%	100,0%

5. DISCUSSÃO

Este estudo apresenta o desenvolvimento e a avaliação exploratória preliminar de uma classificação piloto de gravidade nasossinusal específica para pacientes com fibrose cística, denominada FOUR-FC. A elaboração da ferramenta foi conduzida em duas fases, distribuídas em seis etapas sequenciais, fundamentadas em evidências da literatura científica e na experiência clínica de especialistas da área.

A revisão de literatura permitiu identificar os principais domínios investigados na fibrose cística. Objetivando garantir maior simplicidade e aplicabilidade clínica do instrumento, reconheceu-se a necessidade de reduzir o número de itens com foco nos mais relevantes do ponto de vista nasossinusal.

Para esse processo, a decisão de envolver especialistas foi fundamental, uma vez que não existem consensos estabelecidos ou instrumentos previamente validados específicos para essa população que pudessem servir como referência metodológica inicial (11).

A adoção do anonimato nas respostas teve como objetivo minimizar vieses relacionados à autoridade ou à influência de lideranças acadêmicas, favorecendo julgamentos independentes entre os participantes.

Embora a utilização de apenas uma rodada Delphi represente uma potencial limitação metodológica, a elevada concordância observada reduziu a necessidade de novas etapas de refinamento consensual neste estudo piloto. Observou-se maior concordância para os domínios diretamente associados ao acometimento nasossinusal nessa população, particularmente exacerbações de rinosinusite, sintomas nasais e pólipos nasais.

Esses achados reforçam a relevância dos parâmetros clínicos e endoscópicos na avaliação otorrinolaringológica de pacientes com fibrose cística, em consonância com as evidências disponíveis na literatura.

Variáveis sistêmicas ou indiretas, como função pulmonar, mutação genética e culturas microbiológicas, apresentaram menor concordância entre os especialistas, sugerindo utilidade limitada na classificação da gravidade nasossinusal. Esse achado é consistente com a literatura, uma vez que não há evidência robusta de associação direta entre fatores sistêmicos e a gravidade do comprometimento nasal (13,18).

A função pulmonar, por exemplo, permanece um tema controverso. Alguns estudos sugerem melhora dos parâmetros pulmonares em pacientes com doença moderada a grave após cirurgia endoscópica nasal, levantando a hipótese de benefício pulmonar com o procedimento (13,18). No entanto, uma meta-análise não demonstrou melhora estatisticamente significativa desses parâmetros, indicando que os benefícios da intervenção possam estar predominantemente relacionados ao controle dos sintomas nasossinusais e à redução da carga infecciosa local (5).

Nessa conjuntura, embora a fisiopatologia sugira interação entre vias aéreas superiores e inferiores na fibrose cística, limitações metodológicas dos estudos como heterogeneidade das amostras, pequeno tamanho amostral e seguimento não padronizado tornam os achados inconsistentes, mantendo inconclusivo o real impacto da intervenção endoscópica nasal sobre a função pulmonar (5).

Dessa forma, os resultados da análise de validade de conteúdo realizada por meio de painel de especialistas, associados às evidências disponíveis na literatura, forneceram suporte metodológico para a seleção dos domínios finais utilizados na construção da classificação piloto proposta.

É bem estabelecido na literatura que, em pacientes com fibrose cística, há baixa correlação entre os sintomas nasossinusais autorreferidos e os achados objetivos observados em exames de imagem ou na endoscopia nasal. E esses achados, quando analisados isoladamente, não refletem de forma confiável a gravidade da rinosinusite crônica nessa população (7).

Portanto, a inclusão dos quatro domínios na classificação baseou-se no entendimento de que um único parâmetro é insuficiente para orientar a tomada de decisão terapêutica ou o acompanhamento evolutivo após tratamento, seja ele clínico ou cirúrgico. As decisões devem fundamentar-se na combinação de informações (20).

Adicionalmente, em relação aos sintomas nasais, Del Cuvillo *et al.* demonstraram que a escala visual analógica é capaz de detectar variações clinicamente relevantes, apresentando elevada sensibilidade às mudanças após intervenções terapêuticas. Esses achados reforçam sua utilidade como ferramenta de acompanhamento evolutivo e sustentam sua inclusão na presente classificação piloto (37).

Outro instrumento amplamente utilizado é o SNOT-22 que é recomendado em diretrizes para pacientes com fibrose cística a partir dos 12 anos e que permite comparações consistentes entre estudos internacionais (20).

Contudo, por contemplar múltiplos domínios que extrapolam o acometimento nasossinusal específico e por não ser recomendado para uso em crianças, sua utilização foi preterida em favor da escala visual analógica na composição da presente classificação.

E apesar do SNOT-22 não ter sido incorporado à classificação proposta, recomenda-se sua manutenção na avaliação otorrinolaringológica, uma vez que se trata de um instrumento utilizado internacionalmente, permitindo a padronização e a comparabilidade entre estudos.

Especificamente para a população pediátrica, destaca-se o SN-5 que foi considerado como potencial para as crianças com fibrose cística, embora não validado especificamente nesse grupo de pacientes (11).

Como o objetivo foi desenvolver uma classificação aplicável de forma universal às populações adulta e pediátrica, essa opção não foi incorporada ao instrumento proposto. Contudo, reconhece-se seu valor e a manutenção de sua utilidade no contexto específico da população pediátrica.

No que se refere à avaliação objetiva da doença, o segundo domínio considerado foi o endoscópico. A endoscopia nasal pode substituir a tomografia como desfecho primário ou secundário, especialmente em rinossinusite crônica com pólipos, reduzindo exposição à radiação e custos em avaliações seriadas (30).

Esse cenário reforça e justifica a incorporação da endoscopia nasal à classificação proposta. O Nasal Polyp Score (NPS) foi selecionado por ser o mais utilizado atualmente. Como exemplo de sua aplicabilidade clínica, esse escore foi adotado pelo grupo de investigadores do European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases (EUFOREA) para a elaboração de critérios de indicação de terapias biológicas em pacientes com rinossinusite crônica com polipose nasal, além de integrar protocolos de avaliação clínica utilizados no acompanhamento desses pacientes durante o tratamento (39).

Embora a utilização do Nasal Polyp Score (NPS) limite a comparação direta com estudos que empregam outras escalas endoscópicas, tal limitação seria inerente à escolha de qualquer sistema de classificação específico. Ainda assim, o NPS apresenta a vantagem de ser um instrumento simples e de fácil aplicação,

permitindo a avaliação clara da polipose nasal mesmo por otorrinolaringologistas menos familiarizados com essa população.

Assim, sua ampla utilização em estudos clínicos, consensos e diretrizes terapêuticas reforça a relevância, reprodutibilidade e aplicabilidade clínica do método, justificando sua incorporação à presente classificação de gravidade nasossinusal (39).

Entre os demais componentes considerados na construção da classificação, destacou-se a pseudomucocele, definida como o terceiro domínio do instrumento. Esse achado foi apontado pelos especialistas como um fator relevante na indicação de cirurgia endoscópica nasal em pacientes com fibrose cística, além de constituir um elemento importante na avaliação endoscópica e/ou tomográfica (Anexo 3).

Tal percepção também é sustentada pela literatura. Embora fosse esperado que a pseudomucocele estivesse associada à obstrução nasal, em razão do estreitamento da cavidade nasal ao longo do processo, estudos evidenciaram maior prevalência desse achado em pacientes assintomáticos. Uma possível explicação é que o abaulamento medial represente um processo precoce, iniciado na infância, levando à adaptação e à subestimação dos sintomas nasais (20).

Sob essa perspectiva teórica, os pacientes com pseudomucocele poderiam apresentar pontuações mais baixas no domínio de sintomas nasossinuais do FOUR FC (20). Esse descompasso entre os achados objetivos e a carga sintomática reforça a importância da inclusão da pseudomucocele como domínio independente na avaliação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística, contribuindo para uma apreciação mais equilibrada da classificação proposta.

Destaca-se, ainda, como vantagem a possibilidade de acompanhamento evolutivo por meio da endoscopia nasal isoladamente, evitando a realização de tomografias seriadas, cuja utilidade para seguimento longitudinal já se mostrou limitada na literatura (30).

O quarto e último domínio da classificação proposta corresponde às exacerbações de rinosinusite aguda. Estas foram consideradas pelos especialistas um elemento relevante no acompanhamento longitudinal de pacientes com fibrose cística, por auxiliarem na definição e no ajuste do tipo de tratamento instituído.

Em consonância com a percepção dos especialistas, a literatura indica que infecções sinusais recorrentes figuram entre os sintomas de maior impacto na qualidade de vida de pacientes com fibrose cística (11). Além disso, a frequência

dessas exacerbações também pode influenciar a tomada de decisão terapêutica (23), o que justifica a sua inclusão como um dos critérios da presente classificação.

Evidências clínicas indicam que episódios de rinossinusite aguda estão associados a maior probabilidade de procura por atendimento em pronto-socorro por exacerbação pulmonar, reforçando a integração entre vias aéreas superiores e inferiores (17). Consequentemente, a incorporação desse quarto domínio torna-se ainda mais relevante na avaliação da gravidade nasossinusal nessa população específica.

Contudo, não há consenso na literatura, nem entre pneumologistas nem otorrinolaringologistas, quanto a um ponto de corte específico que defina um número excessivo de exacerbações anuais.

Diante dessa lacuna, optou-se por buscar um referencial amplamente reconhecido em doenças respiratórias crônicas para a estratificação clínica baseada em exacerbações. Nesse sentido, a atualização da Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2023) substituiu a classificação ABCD pelo sistema ABE, no qual as exacerbações passaram a ocupar papel central na avaliação dos pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) (45).

Adicionalmente, na otorrinolaringologia, protocolos clínicos para uso de agentes biológicos na rinossinusite crônica com polipose nasal consideram a necessidade de duas ou mais terapias sistêmicas com corticosteroides como critério de maior gravidade, em consonância com os parâmetros adotados no presente instrumento (39,46).

Embora a fibrose cística apresente particularidades próprias, a ausência de critérios específicos bem estabelecidos na literatura confere respaldo à utilização desses referenciais como base para a definição dos pontos de corte propostos.

A definição do sistema de pontuação e os pesos de cada domínio representaram o principal desafio metodológico do estudo, uma vez que se buscou equilibrar, de forma proporcional, sintomas, achados objetivos (endoscópicos e estruturais) e exacerbações de rinossinusite.

Embora as respostas do painel de especialistas tenham orientado de maneira significativa esse processo, a atribuição final dos pesos exigiu decisões metodológicas adicionais, fundamentadas na literatura e na coerência interna da classificação proposta.

Posteriormente, a análise estatística corroborou parcialmente essa proposta inicial. A avaliação por meio da curva ROC identificou pontos de corte de 5 e 9 pontos como limiares ideais para a diferenciação entre os níveis de gravidade leve/moderado e moderado/grave, respectivamente.

Entretanto, a interpretação desses achados deve considerar limitações metodológicas relevantes. A curva ROC demonstrou $AUC = 1,0$, resultado possivelmente relacionado ao fato de o padrão de referência ter sido derivado da própria classificação avaliada, o que compromete a independência entre as medidas e pode levar à superestimação do desempenho diagnóstico.

Assim, a acurácia observada reflete predominantemente a consistência interna do modelo, sendo necessária validação externa com padrão independente para confirmação desses resultados.

Além da estratificação em categorias de gravidade, o caráter numérico da escala com amplitude de 0 a 14 pontos permite a análise de variações quantitativas ao longo do tempo. Assim, mudanças na pontuação total (como reduções de alguns pontos após intervenções terapêuticas) podem fornecer uma medida adicional de resposta ao tratamento e contribuir para o monitoramento evolutivo dos pacientes.

Apesar do número reduzido, a amostra apresentou distribuição heterogênea entre os diversos níveis de gravidade, contemplando uma boa proporção de pacientes em todas as categorias da classificação.

Essa graduação de gravidade pode ser interpretada como um instrumento orientador da tomada de decisão terapêutica otorrinolaringológica, ao possibilitar a associação entre diferentes faixas de pontuação e níveis progressivamente mais intensivos de intervenção.

Outro aspecto relevante do presente estudo foi a comparação da classificação proposta com a avaliação clínica independente realizada por especialistas, utilizada como referência para análise de validade de critério diante da ausência de instrumentos previamente validados ou de um padrão-ouro estabelecido para classificação da gravidade nasossinusal na fibrose cística.

Em uma primeira análise, o orientador teve uma concordância quase perfeita com a classificação proposta. Entretanto, esse achado deve ser interpretado com cautela, uma vez que o mesmo participou ativamente da elaboração da ferramenta e pode ter sido influenciado ainda que involuntariamente pelos critérios definidos.

Diante dessa limitação, foram incluídos dois avaliadores independentes adicionais, que não participaram de nenhuma etapa da elaboração da classificação. De forma favorável, também foi observada boa concordância entre suas avaliações e o escore desenvolvido.

O avaliador 2 e o avaliador 3 apresentaram concordância de 74% e 89,7% respectivamente, em relação à classificação proposta. Esses achados reforçam a plausibilidade clínica do instrumento e sugerem que os domínios selecionados capturam aspectos relevantes da gravidade da doença nasossinusal.

Ambos os avaliadores são rinologistas experientes; no entanto, o avaliador 3 atua em ambiente acadêmico com foco específico no manejo de pacientes com fibrose cística. Essa maior familiaridade com a doença pode justificar a maior concordância observada com a classificação proposta, além de sugerir alinhamento entre o instrumento desenvolvido e a prática especializada.

Logo, a classificação proposta apresenta potencial utilidade prática ao uniformizar a avaliação da gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística por meio de critérios objetivos e facilmente obtidos na prática clínica. Sob essa perspectiva, a ferramenta pode auxiliar na estratificação da doença e na orientação terapêutica desses pacientes, aspectos que ainda representam desafios na prática otorrinolaringológica.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar dos achados promissores e de fundamentar os detalhes da presente classificação, algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Trata-se de um estudo piloto, com número reduzido de pacientes, cuja amostra foi proveniente de um único centro terciário especializado. Essa característica pode limitar a generalização dos resultados.

Além disso, os pesos atribuídos aos domínios da classificação FOUR-FC foram definidos com base em fundamentação clínica e na literatura disponível, porém ainda carecem de validação estatística em amostras maiores em estudos prospectivos.

Por fim, o desempenho diagnóstico observado, com elevada acurácia, pode refletir o caráter exploratório da amostra analisada, sendo necessária interpretação

criteriosa desses resultados até que estudos adicionais confirmem sua reprodutibilidade e aplicabilidade.

Dessa forma, estudos futuros prospectivos com amostras mais amplas e heterogêneas e desenho prospectivo são necessárias para confirmar a validade externa da classificação, bem como avaliar sua reprodutibilidade e desempenho em diferentes contextos clínicos. Será possível também realizar eventuais ajustes nos pesos e pontos de corte atribuídos a cada domínio.

Esse processo é essencial para consolidar a classificação como uma ferramenta padronizada e reprodutível, fácil de ser aplicada por qualquer otorrinolaringologista no Brasil e também no mundo.

PERSPECTIVAS FUTURAS

O advento dos moduladores do CFTR, especialmente terapias altamente eficazes como elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI), tem modificado significativamente o prognóstico dos pacientes com Fibrose Cística, com aumento da sobrevida e melhor controle das manifestações sistêmicas (47).

À primeira vista, esse cenário poderia sugerir uma redução do papel do otorrinolaringologista no acompanhamento desses pacientes. No entanto, um trabalho cujo objetivo era redefinir a equipe multidisciplinar após a era dos moduladores do CFTR, enfatizou a importância do médico otorrino considerando que a rinossinusite crônica e perda do olfato ainda permanecem relevantes para muitos pacientes (47).

O manejo adequado por otorrinolaringologistas é fundamental para otimizar o tratamento dos sintomas nasais e melhorar os desfechos após transplante pulmonar (47). Além disso, parte dos pacientes ainda não utiliza terapias moduladoras e continua dependente do modelo convencional de cuidado para o controle da doença.

Nesse cenário, considerando a existência de algumas variantes genéticas não elegíveis a essas medicações somado a realidade de muitos países onde o acesso às terapias moduladoras do CFTR é limitado, a cirurgia permanece como uma alternativa terapêutica eficaz para pacientes com RSC relacionada a fibrose cística refratária ao tratamento clínico.

As decisões terapêuticas devem considerar a individualidade clínica de cada paciente. Ainda assim, diante dessa desafiadora população, dispor de uma

ferramenta estruturada pode atuar como um recurso facilitador na prática diária dos otorrinolaringologistas.

O instrumento pode auxiliar na orientação do manejo clínico, na indicação cirúrgica e no acompanhamento evolutivo de pacientes com fibrose cística e rinossinusite crônica, contribuindo para maior padronização e reprodutibilidade na prática clínica (36).

6. CONCLUSÃO

O presente estudo desenvolveu uma classificação piloto de gravidade nasossinusal específica para pacientes com fibrose cística. O instrumento proposto demonstrou aplicabilidade inicial satisfatória e acrescenta à literatura ao oferecer ao otorrinolaringologista uma ferramenta de avaliação, com potencial para orientar a tomada de decisão clínica, o acompanhamento longitudinal e a produção de conhecimento científico.

7. ANEXOS

7.1 ANEXO 1 – FERRAMENTAS UTILIZADAS NA AVALIAÇÃO NASOSSINUSAL DOS PACIENTES COM RINOSSINUSITE CRÔNICA

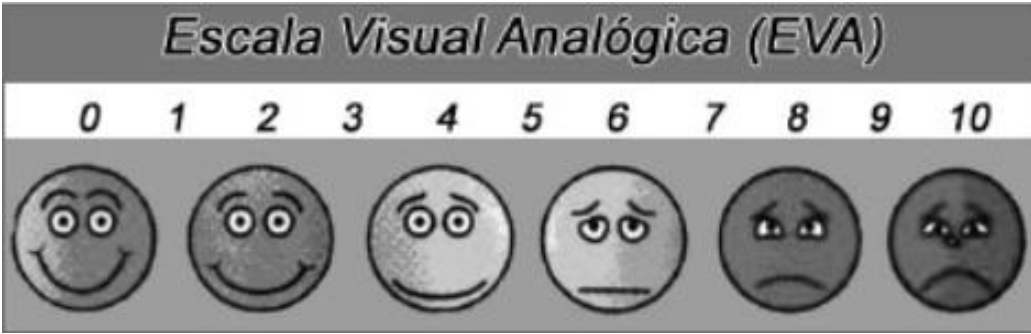


Figura 6 - Escala Visual Analógica (EVA)
Fonte: Del Cuvillo *et al* (37)

Nome: _____		Data: __/__/__				
Abaixo, você encontrará uma lista de sintomas e consequências sociais/emocionais de seu problema nasal. Nós gostaríamos de saber mais sobre estes problemas e agradeceríamos por você responder as seguintes questões da melhor forma que puder. Não existem respostas certas ou erradas e apenas você pode nos dar esta informação. Por favor, quantifique seus problemas e como eles têm se apresentado nas últimas duas semanas. Obrigado por sua participação.						
A: Observe os sintomas abaixo numerados de 1 a 22. Em seguida, use a escala ao lado para avaliar a gravidade do seu problema e a frequência com que ocorre. Para terminar, circule o número correspondente à quão ruim você se sente →						
	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve ou discreto	Problema moderado	Problema grave	Problema gravíssimo
1. Necessidade de assoar o nariz	0	1	2	3	4	5
2. Espirros	0	1	2	3	4	5
3. Nariz escorrendo ou coriza	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Sensação de secreção ou catarro descendo pela parte de trás do seu nariz	0	1	2	3	4	5
6. Catarro grosso no nariz (muco espesso no nariz)	0	1	2	3	4	5
7. Abafamento no ouvido (entupimento do ouvido)	0	1	2	3	4	5
8. Tontura	0	1	2	3	4	5
9. Dor de ouvido	0	1	2	3	4	5
10. Dor ou pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. Dificuldade em pegar no sono	0	1	2	3	4	5
12. Acordar no meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. Acordar cansado de manhã	0	1	2	3	4	5
15. Cansaço/fadiga ao longo do dia	0	1	2	3	4	5
16. Produtividade diminuída (menor rendimento)	0	1	2	3	4	5
17. Concentração diminuída	0	1	2	3	4	5
18. Frustrado/impaciente/irritado	0	1	2	3	4	5
19. Triste	0	1	2	3	4	5
20. Constrangido	0	1	2	3	4	5
21. Percepção do olfato (cheiro) ou do gosto	0	1	2	3	4	5
22. Nariz trancado/entupido	0	1	2	3	4	5
Total						
						Total Geral _____

Copyright Washington University.

Figura 7 - Versão final do questionário SNOT-22 (português brasileiro).
Fonte: Caminha *et al* (48).

Instruções: Por gentileza, ajude-nos a entender o impacto dos problemas nasais ou dos seios da face na qualidade de vida de sua criança, marcando uma das alternativas (x) para cada pergunta abaixo. Agradecemos sua participação

SOBRE SINUSITE: Secreção nasal, mau hálito, tosse durante o dia, gotejamento pós-nasal (secreção descendo pela garganta), dor de cabeça, dor na face ou focar batendo na cabeça.

Com que frequência isso foi um problema para sua criança nas últimas 4 semanas?

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| ☐ Nenhuma vez | ☐ Raramente | ☐ Várias vezes |
| ☐ Poucas vezes | ☐ Quase o tempo todo | |
| ☐ Algumas vezes | ☐ O tempo todo | |

SOBRE OBSTRUÇÃO NASAL: Nariz obstruído ou entupido, congestão nasal, dificuldade para sentir cheiro, dificuldade para respirar com a boca fechada.

Com que frequência isso foi um problema para sua criança nas últimas 4 semanas?

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| ☐ Nenhuma vez | ☐ Raramente | ☐ Várias vezes |
| ☐ Poucas vezes | ☐ Quase o tempo todo | |
| ☐ Algumas vezes | ☐ O tempo todo | |

SOBRE SINTOMAS DE ALERGIA: Espirros, coceira no nariz/olhos, necessidade de esfregar nariz/olhos, ou olhos lacrimejando.

Com que frequência isso foi um problema para sua criança nas últimas 4 semanas?

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| ☐ Nenhuma vez | ☐ Raramente | ☐ Várias vezes |
| ☐ Poucas vezes | ☐ Quase o tempo todo | |
| ☐ Algumas vezes | ☐ O tempo todo | |

SOBRE PROBLEMAS EMOCIONAIS: Irritação, frustração, tristeza, agitação, dificuldade para dormir.

Com que frequência isso foi um problema para sua criança nas últimas 4 semanas?

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| ☐ Nenhuma vez | ☐ Raramente | ☐ Várias vezes |
| ☐ Poucas vezes | ☐ Quase o tempo todo | |
| ☐ Algumas vezes | ☐ O tempo todo | |

SOBRE LIMITAÇÕES DAS ATIVIDADES: Faltas na escola/creche, perdeu momentos com família/amigos, incapacidade para realizar tarefas do dia-a-dia.

Com que frequência isso foi um problema para sua criança nas últimas 4 semanas?

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| ☐ Nenhuma vez | ☐ Raramente | ☐ Várias vezes |
| ☐ Poucas vezes | ☐ Quase o tempo todo | |
| ☐ Algumas vezes | ☐ O tempo todo | |

DE MODO GERAL, COMO VOCÊ AVALIARIA A QUALIDADE DE VIDA DE SUA CRIANÇA POR CAUSA DE PROBLEMAS NASAIS OU DOS SEIOS DA FACE? (faça um círculo em um dos números)



Figura 8 – Adaptação do SN-5 para o português.
Fonte: Uchoa et al (49)

Características	Cavidade nasal	
	direita	esquerda
Pólipo (0,1,2)		
Edema (0,1,2)		
Secreção (0,1,2)		
total		
Nota: Pólipos: 0- ausente; 1- restrito ao meato médio; 2- estendendo-se a cavidade nasal Edema de mucosa: 0- ausente; 1- leve/moderado edema; 2- degeneração polipóide Secreção: 0 ausente; 1- hialina; 2- espessa e/ou mucopurulenta		

Figura 9 - Classificação endoscópica Lund Kennedy.
Fonte: Boari *et al* (50)

Seio da face	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		
Nota: 0- sem anormalidades; 1- opacificação parcial; 2- opacificação total * 0- sem obstrução; 2- obstruído		

Figura 10 - Classificação tomográfica Lund-Mackay
Fonte: Boari *et al.* (50)

		0	1	2	3
	Right side				
1	Maxillary opacification	None	Mild (<33%)	Moderate (33%-66%)	Severe (>66%)
2	Nasal cavity obstruction	None	Mild (<33%)	Moderate (33%-66%)	Severe (>66%)
3	Displacement of lateral nasal wall in the middle meatus	None	yes		
4	Uncinate process absence/demineralization	None	yes		
5	Expansion of any sinuses (mucocele)	None	yes		
	Left side				
1	Maxillary opacification	None	Mild (<33%)	Moderate (33%-66%)	Severe (>66%)
2	Nasal cavity obstruction	None	Mild (<33%)	Moderate (33%-66%)	Severe (>66%)
3	Displacement of lateral nasal wall in the middle meatus	None	yes		
4	Uncinate process absence/demineralization	None	yes		
5	Expansion of any sinuses (mucocele)	None	yes		

Figura 11 - Escore tomográfico específico para FC (Sheikh Lind)
Fonte: Sheikh *et al* (40)

(a)		
Stage	Findings on CT scan	Points
I	No opacity	0
II	Mucosal thickening and opacity less than 25% of sinus	1
III	Mucosal thickening and opacity more than 25% and less than 50% of sinus	2
IV	Mucosal thickening and opacity more than 50% of sinus	3
(b)		
Group A (Mild-Moderate)		Group B (Moderately severe-severe)
(Mild and moderate symptoms present but not interfering with work or daily routine)		(Moderately severe and severe symptoms present interfering with daily routine or sleep)
Score of		Score of
< 5 for unilateral		> 5 for unilateral,
< 8 for bilateral disease		> 8 for bilateral disease
(Without Stage IV in any sinus)		OR
		Stage IV in any sinus
		OR
		Pathology/block at OMC

Figura 12 - NAIR (Sistema de pontuação modificado da TC)
Fonte: Brijith *et al* (51)

*Paranasal sinus pneumatization variants**

	Controls, n=136		CF-2, n=70		CF-1, n=32		CF-0, n=14	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Visualization of ethmoid bulla	113	83	13	19	16	50	6	43
Agger nasi cells	81	60	7	10	8	25	4	29
Infraorbital (Haller) cells	47	35	—	—	2	6	3	21
Pneumatization of vomer	39	29	—	—	2	6	3	21
Pneumatization of crista galli	7	5	—	—	—	—	1	7
Pneumatization of superior turbinate	8	6	—	—	—	—	—	—
Pneumatization of middle turbinate								
Lamellar part	72	53	2	3	5	16	—	—
Bulbous part	37	27	—	—	3	9	—	—
True concha bullosa	18	13	—	—	3	9	—	—
Pneumatization of pterygoid process	73	54	1	1	2	6	2	14
Pneumatization of anterior clinoid process	24	18	—	—	1	3	2	14
Sphenoethmoid (Onodi) cells	5	4	12	17	5	16	3	21

* Existence of variant unilaterally or bilaterally. For all variants except pneumatization of crista galli and superior turbinate, prevalences in CF-2 patients were different from controls; Chi-square $p<0.01$.

Figura 13 - Variações de pneumatização dos seios paranasais
Fonte: Eggesbø et al (33).

7.2 ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO AOS RINOLOGISTAS

Quadro 5 – Questionário eletrônico aplicado a especialistas para avaliação dos itens e de seu grau de importância na classificação de gravidade nasossinusal em pacientes com fibrose cística.

QUESTIONÁRIO:

GRAVIDADE NASOSSINUSAL NA FIBROSE CÍSTICA 5 MINUTOS

Questionário eletrônico disponibilizado por meio da plataforma *Google Forms*, acessível pelo link <https://forms.gle/TkG8GjSUFcVCKfLb8>.

Eu, Renata Nasser, juntamente com Dr Ricardo Dolci estamos elaborando um **sistema de pontuação de gravidade nasossinusal** voltado aos pacientes com **Fibrose Cística** como projeto de mestrado. O objetivo do trabalho é facilitar o manejo e acompanhamento desses pacientes do ponto de vista otorrinolaringológico.

Gostaríamos de solicitar **sua ajuda** quanto a pontuação deste sistema. “Qual o peso (grau de importância) cada item avaliado pelo otorrinolaringologista deveria ter?”. Este questionário foi elaborado, portanto, para rinologistas renomados como você com experiência neste grupo populacional. Para responder, você precisará de no máximo 5 minutos do seu tempo. Agradecemos de antemão pela disponibilidade.

1. Você conhece algum instrumento específico para avaliar a gravidade nasossinusal em pacientes com Fibrose Cística? Se sim, cite qual.

2. Dos itens abaixo, assinale quais são considerados por você como relevantes para a doença nasossinusal dos pacientes com fibrose cística (mais de uma resposta aceita).

- ☐ Idade
- ☐ Sexo / gênero
- ☐ Mutação genética
- ☐ Comorbidade
- ☐ Sintomas nasais como obstrução nasal, cefaleia ou sintomas alérgicos.
- ☐ Avaliação subjetiva do olfato
- ☐ Avaliação objetiva do Olfato
- ☐ Alteração endoscópica nasal
- ☐ Abaulamento da parede medial do seio maxilar / Pseudomucocele
- ☐ Presença ou não de pólipos nasais
- ☐ Alteração tomográfica dos seios da face
- ☐ Swab nasal
- ☐ Cultura pulmonar
- ☐ Realização ou não de cirurgia endoscópica nasal prévia
- ☐ Indicação de transplante pulmonar
- ☐ Otoscopia
- ☐ Outro: _____

3. Coloque para cada item por você escolhido (apenas pros cinco escolhidos) qual peso (grau de importância) considerando sua percepção de gravidade nasossinusal nos pacientes com Fibrose Cística. A nota deve ser dada com uma graduação de 1 a 5, sendo 5 o grau de maior importância para aquele item.

- ☐ Idade
- ☐ Sexo / gênero
- ☐ Mutação genética
- ☐ Comorbidade
- ☐ Sintomas nasais como obstrução nasal, cefaleia ou sintomas alérgicos.
- ☐ Avaliação subjetiva do olfato
- ☐ Avaliação objetiva do Olfato
- ☐ Alteração endoscópica nasal
- ☐ Abaulamento da parede medial do seio maxilar / Pseudomucocele
- ☐ Presença ou não de pólipos nasais
- ☐ Alteração tomográfica dos seios da face
- ☐ Swab nasal
- ☐ Cultura pulmonar
- ☐ Realização ou não de cirurgia endoscópica nasal prévia
- ☐ Indicação de transplante pulmonar
- ☐ Otoscopia
- ☐ Outro: _____

4. Existe algum item que não foi citado que você consideraria relevante para avaliar um paciente quanto a sua gravidade nasossinusal?

5. Cite qual item ou quais itens não foram mencionados e como você consideraria quanto a seu peso / grau de importância (novamente de 1 a 5 como questão anterior, sendo 5 o maior grau de importância).

6. Ao avaliar os sintomas do paciente acima de 12 anos com fibrose cística, qual escala costuma utilizar?

- ☐ EVA
- ☐ SNOT-22 (apesar da não validação em pacientes com FC)
- ☐ Outro: _____

7. Você acredita que a avaliação do Olfato pode ser considerado um critério objetivo útil para gravidade nasossinusal de um paciente com fibrose cística?

- ☐ Sim
- ☐ Não

8. Ao realizar endoscopia nasal no paciente com fibrose cística, como costuma avaliar? (Mais de uma resposta é válida)

- ☐ Aplicação de Lund-Kennedy
- ☐ Aplicação da escala Meltzer
- ☐ NPS (Nasal Polyp Score)
- ☐ Avaliar a presença de pólipos nasais ou não
- ☐ Avaliação de pseudomucocele
- ☐ Outros: _____

9. Você costuma pedir Tomografia dos Seios da Face na avaliação inicial em pacientes com Fibrose Cística?

- ☐ Sim
- ☐ Não

10. Utiliza algum critério para solicitar tomografia dos seios da face?

- ☐ Não, sempre solicito.
- ☐ Como critério decisivo para indicação cirúrgica
- ☐ Apenas quando indicado cirurgia endoscópica nasal
- ☐ Após cirurgia endoscópica nasal

11. Ao avaliar a tomografia dos seios da face de um paciente com fibrose cística, qual escala costuma utilizar?

- ☐ Lund-Mackay (escore tomográfico para RSC)
- ☐ Sheikh-Lind (escore tomográfico específico para FC)
- ☐ Não costumo utilizar escalas
- ☐ Outra: _____

12. Quando prefere realizar cirurgia endoscópica nasal estendida nos pacientes com Fibrose Cística? (mais de uma resposta aceita)

- ☐ Logo na primeira cirurgia se paciente apresentar rinossinusite crônica com polipose nasal
- ☐ Se paciente apresentar recidiva da polipose nasal
- ☐ Se paciente possuir indicação de transplante pulmonar ou tiver já realizado
- ☐ Apenas quando paciente apresentar pseudomucocele
- ☐ Apenas em pacientes acima de 12 anos
- ☐ Apenas em pacientes acima de 16 anos

13. Quando você reavalia um paciente com fibrose cística após tratamento específico (seja ele tratamento clínico nasal, medicamentoso com drogas imunomoduladoras ou cirúrgico), como você avalia a melhora do quadro sinusal do paciente?

- ☐ Sintomas nasais ou EVA
- ☐ Melhora do olfato
- ☐ Endoscopia nasal
- ☐ Tomografia dos seios da face

14. Pontue o grau de importância (novamente de 1 a 5, sendo 5 o maior grau de importância) dos parâmetros anteriores na avaliação nasossinusal de um paciente com Fibrose Cística.

- ☐ Sintomas nasais ou EVA
- ☐ Melhora do olfato
- ☐ Endoscopia nasal
- ☐ Tomografia dos seios da face

15. Você acredita que o desenvolvimento de uma ferramenta simplificada para avaliação da gravidade nasossinusal específica para pacientes com Fibrose Cística possa ser útil para os Otorrinolaringologistas acompanharem os casos e também para auxílio na indicação cirúrgica?

- ☐ Sim ☐ Não

16. Existem outros itens que você julga importante para avaliação nasossinusal em paciente com fibrose cística que não foi citado neste questionário? Se sim, cite quais.

17. Chegamos ao fim. Gostaria de deixar algum comentário, recomendação ou opinião pessoal?

7.3 ANEXO 3 – GRÁFICOS DAS RESPOSTAS DOS RINOLOGISTAS

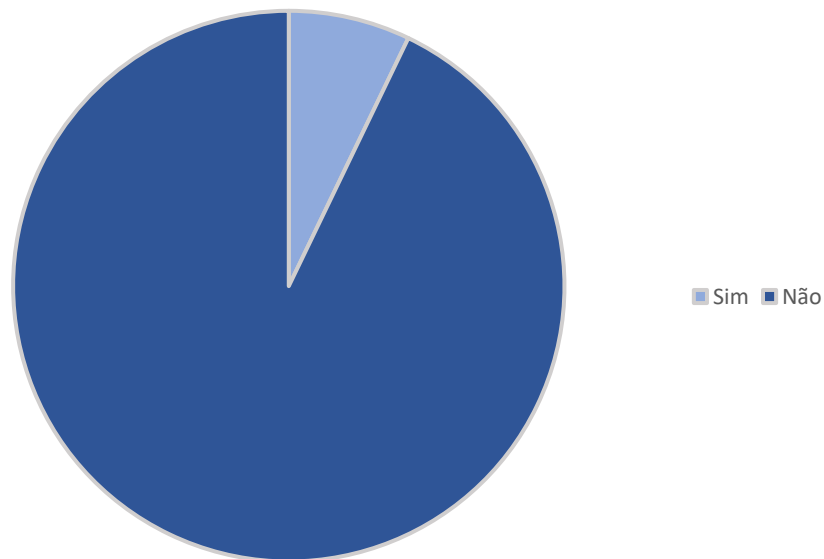


Figura 14 - Distribuição das respostas dos especialistas quanto ao conhecimento prévio de instrumento específico para avaliação da gravidade da doença nasossinusal em pacientes com fibrose cística.

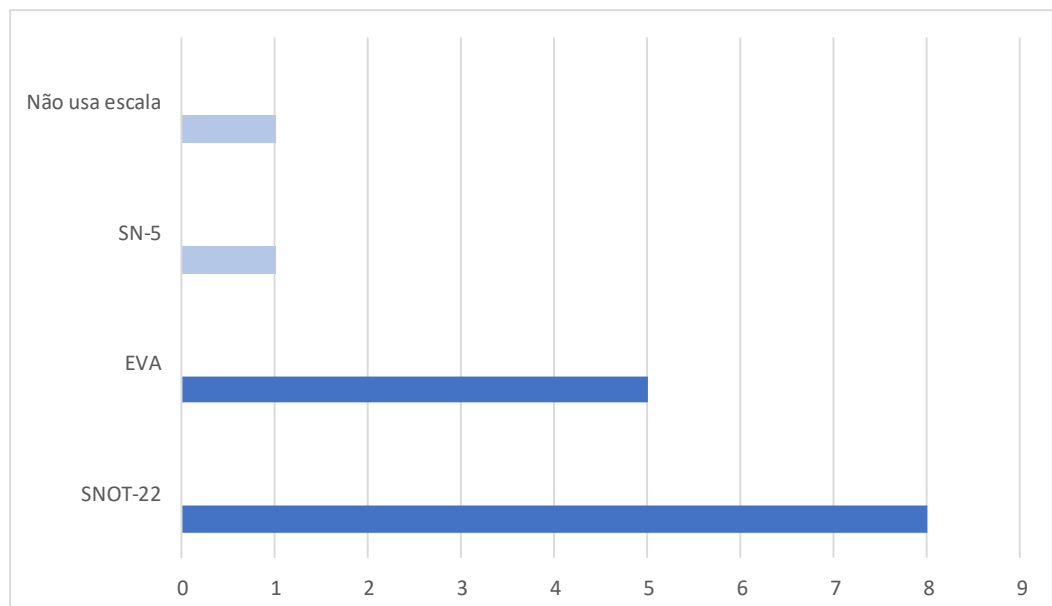


Figura 15 - Frequência das escalas utilizadas pelos especialistas para avaliação dos sintomas nasais em pacientes com fibrose cística.

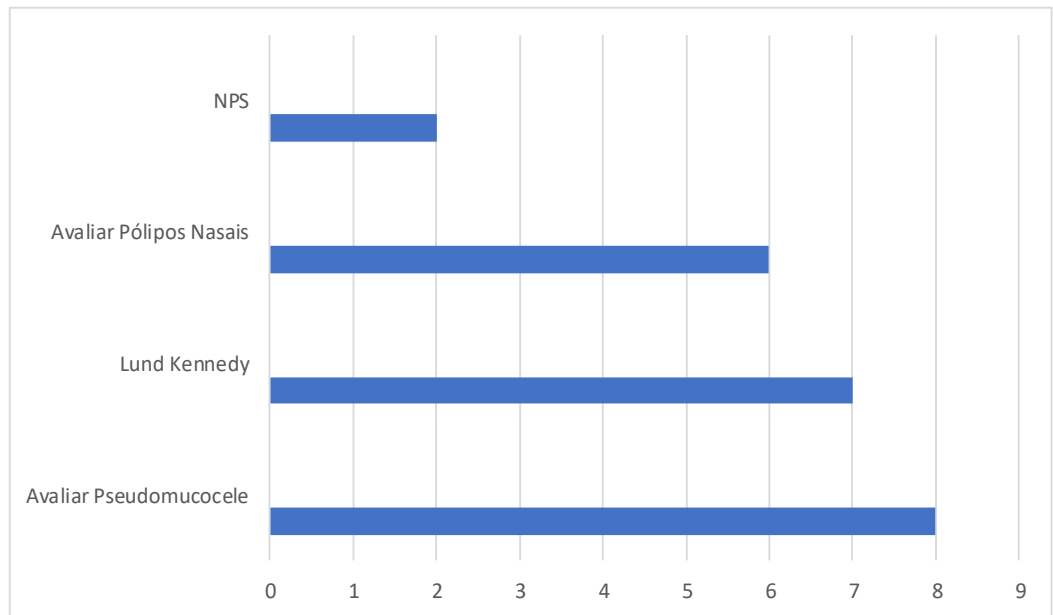


Figura 16 - Distribuição das respostas dos especialistas quanto aos parâmetros utilizados na avaliação endoscópica nasal.

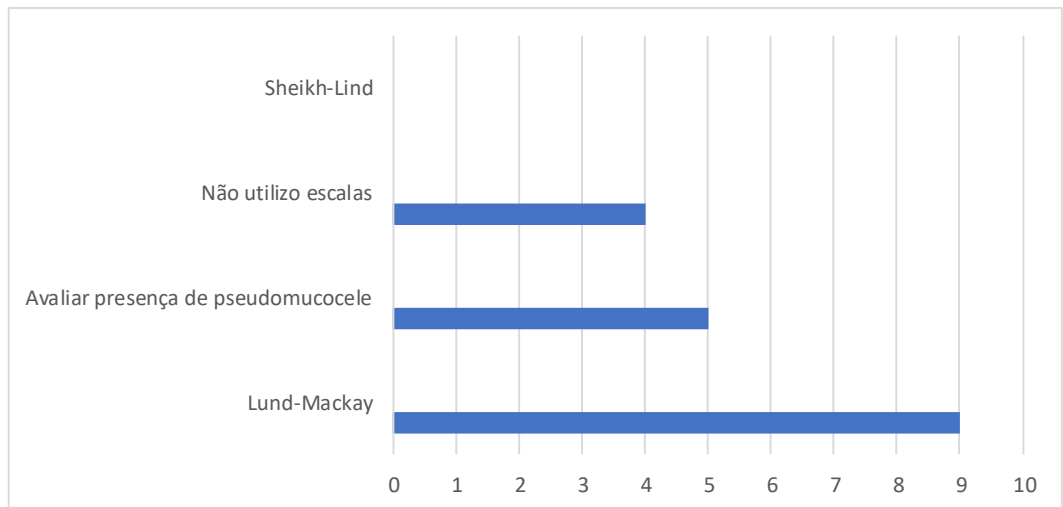


Figura 17 - Distribuição das respostas dos especialistas quanto à avaliação tomográfica empregada em pacientes com fibrose cística.

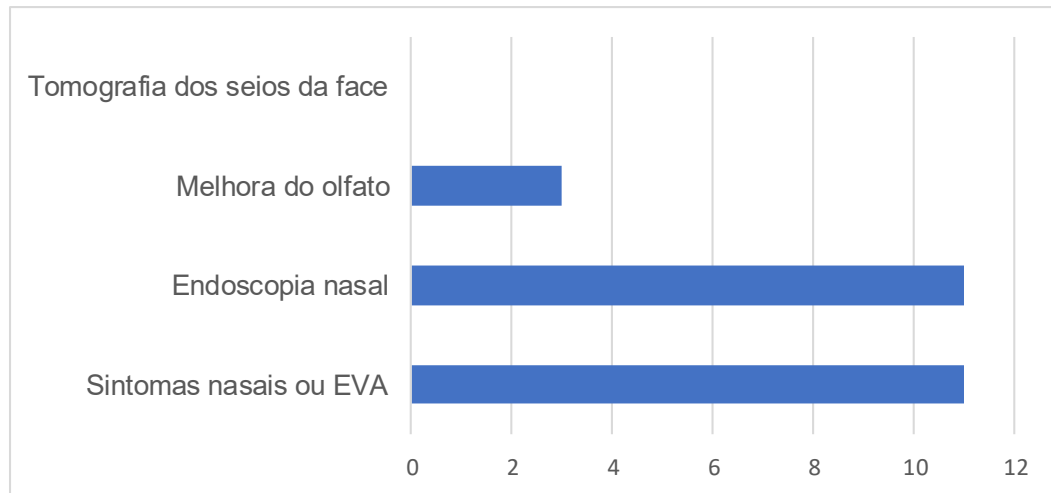


Figura 18 - Distribuição das respostas dos especialistas quanto às ferramentas utilizadas no seguimento de pacientes com fibrose cística, destacando a ausência de indicação da tomografia computadorizada.

7.4 ANEXO 4 – APROVAÇÃO CEP



SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE PONTUAÇÃO DE GRAVIDADE NASOSSINUSAL ESPECÍFICA PARA PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Pesquisador: Renata Oliveira e Nasser

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 78997123.0.0000.5479

Instituição Proponente: IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.686.405

Apresentação do Projeto:

Fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva que atinge a função exócrina de vários organismos (1,2). A alteração no CFTR causa um defeito no transporte de íons cloreto, o que leva à absorção excessiva de sódio e água e altera a propriedade viscoelástica do muco tornando-o mais viscoso (1,3–5). Deste modo, há um aumento das secreções exócrinas o que favorece desenvolvimento de doenças pulmonares e extrapulmonares. O distúrbio do trato respiratório superior mais comum em indivíduos com FC é rinossinusite crônica (RSC) que influencia negativamente o trato respiratório inferior: contribui para exacerbações pulmonares e reduz a qualidade de vida dos pacientes (2). A gravidade da RSC varia significativamente: ao mesmo tempo que quase todos os pacientes com Fibrose Cística apresentem alguns achados de inflamação nasossinusal, nem todos os pacientes necessitam de intervenção (6). Atualmente pouco se sabe sobre o tratamento ideal, as indicações para cirurgia e os resultados do tratamento da RSC com FC, levando a uma grande divergência na prática e dificuldade no manejo destes pacientes pelos Otorrinolaringologistas (9). Considerando as particularidades dos pacientes com Fibrose Cística, há uma necessidade de um sistema de pontuação para quantificar a gravidade nasossinusal específico para FC que possibilite prever a indicação de cirurgia endoscópica nasal, auxiliar no manejo terapêutico e acompanhar resposta aos tratamentos propostos.

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apolo, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-020
Bairro: VILA BUARQUE **CEP:** 01.221-020
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2176-1817 **E-mail:** cepsc@santacasasp.org.br



SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP



Continuação do Parecer: 6.686.405

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Desenvolver um sistema de pontuação de gravidade nasossinusal específica para pacientes com Fibrose Cística.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Incômodo ao realizar exame endoscópico nasal Comprometimento de informações Benefícios: Possibilidade de quantificar a gravidade nasossinusal específico para FC Possibilidade de prever a indicação de cirurgia endoscópica nasal nos pacientes com FC Possibilidade de auxiliar no manejo terapêutico dos pacientes com FC Possibilidade de acompanhar resposta aos tratamentos propostos em pacientes com FC.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresenta de modo claro a temática a ser investigada bem como seus objetivos. A bibliografia apresentada é coerente com o assunto e objetivos propostos. A metodologia é amplamente descrita e se mostra adequada ao recorte do tema como a teoria que fundamenta a pesquisa. A aluna conseguiu descrever em detalhes e de modo claro a metodologia. O termo de consentimento livre e esclarecido está redigido de modo a fazer com que o sujeito compreenda os objetivos da pesquisa e suas implicações.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os cuidados éticos foram apresentados com clareza e reafirmados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), atendendo ao disposto nas Resoluções do Conselho Nacional de Saúde 486/12 e 510/2016. Portanto, considero o projeto suficiente e aprovado.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado, sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2251824.pdf	18/01/2024 17:16:44		Aceito
Outros	ADENDO2.pdf	18/01/2024 17:14:10	Renata Oliveira e Nasser	Aceito

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apolo, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-020
 Bairro: VILA BUARQUE CEP: 01.221-020
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2176-1817 E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



**SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP**



Continuação do Parecer: 6.686.405

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2251824.pdf	28/12/2023 15:14:05		Aceito
Outros	comitedeEtica.pdf	28/12/2023 15:11:12	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Outros	comitedeEtica.pdf	28/12/2023 15:11:12	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Outros	COMPROMISSO.pdf	28/12/2023 15:10:16	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Outros	COMPROMISSO.pdf	28/12/2023 15:10:16	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Outros	AUTORIZACAO.pdf	28/12/2023 15:09:03	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Outros	AUTORIZACAO.pdf	28/12/2023 15:09:03	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa.pdf	28/12/2023 15:08:11	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa.pdf	28/12/2023 15:08:11	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Cronograma	CRONOGRAMAFC.pdf	28/12/2023 15:05:21	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAFC.pdf	28/12/2023 15:05:21	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	28/12/2023 15:04:46	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	28/12/2023 15:04:46	Renata Oliveira e Nasser	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEadequado.pdf	28/12/2023 15:04:08	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEadequado.pdf	28/12/2023 15:04:08	Renata Oliveira e Nasser	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEadequado0812.pdf	28/12/2023 15:03:46	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEadequado0812.pdf	28/12/2023 15:03:46	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	28/12/2023 15:03:15	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	28/12/2023	Renata Oliveira e Nasser	Postado

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apoio, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-020
 Bairro: VILA BUARQUE CEP: 01.221-020
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2176-1817 E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



**SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP**



Continuação do Parecer: 6.686.405

Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	15:03:15	Nasser	Postado
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2251824.pdf	20/12/2023 14:47:02		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2251824.pdf	15/12/2023 14:39:18		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2251824.pdf	13/12/2023 21:27:42		Aceito
Cronograma	CRONOGRAMAFC.pdf	13/12/2023 21:26:40	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Outros	COMPROMISSO.pdf	13/12/2023 21:22:48	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Outros	AUTORIZACAO.pdf	13/12/2023 21:21:58	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	13/12/2023 21:20:47	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.pdf	13/12/2023 21:20:47	Renata Oliveira e Nasser	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALEadequado.pdf	13/12/2023 21:20:32	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEadequado0812.pdf	13/12/2023 21:20:11	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	13/12/2023 21:18:34	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2251824.pdf	05/12/2023 21:33:02		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto de Pesquisa.pdf	05/12/2023 21:27:05	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	05/12/2023 21:23:52	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Outros	RELATORIO.pdf	05/12/2023 21:22:03	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	05/12/2023 14:59:58	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.pdf	05/12/2023 14:59:58	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Solicitação registrada pelo CEP	comitedeEtica.pdf	05/12/2023 14:59:31	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	05/12/2023	Renata Oliveira e	Aceito

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apoio, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-020
 Bairro: VILA BUARQUE CEP: 01.221-020
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11)2176-1817 E-mail: cepsc@santacasasp.org.br



**SANTA CASA DE
MISERICÓRDIA DE SÃO
PAULO - SCMSP**



Continuação do Parecer: 6.686.405

Orçamento	Orcamento.pdf	14:58:56	Nasser	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	05/12/2023 14:58:56	Renata Oliveira e Nasser	Postado
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/12/2023 14:58:26	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	05/12/2023 14:58:26	Renata Oliveira e Nasser	Postado
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/12/2023 14:39:07	Renata Oliveira e Nasser	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/12/2023 14:39:07	Renata Oliveira e Nasser	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 05 de Março de 2024

Assinado por:
Guilherme do Val Sella
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Cesário Mota Junior, 112 - Enfermaria de apolo, 1º andar, Sala 1 - Hospital Central - CEP 01221-020
Bairro: VILA BUARQUE **CEP:** 01.221-020
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2176-1817 **E-mail:** cepsc@santacasasp.org.br

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liang J, Higgins T, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. *Laryngoscope*. junho de 2014;124(6):1308–13. doi:10.1002/lary.24503 PubMed PMID: 24338982.
2. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. janeiro de 2022;279(1):1–24. doi:10.1007/s00405-021-06875-6 PubMed PMID: 34296343; PubMed Central PMCID: PMC8739462.
3. Kang SH, Dalcin P de TR, Piltcher OB, Migliavacca R de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol*. 2015;41(1):65–76. doi:10.1590/S1806-37132015000100009 PubMed PMID: 25750676; PubMed Central PMCID: PMC4350827.
4. Karanth TK, Karanth VKLK, Ward BK, Woodworth BA, Karanth L. Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group, organizador. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 7 de abril de 2022;2022(4). doi:10.1002/14651858.CD012979.pub3
5. Yin M, Gao X, Di L, Yang P, Liu J, Li X, et al. Effect of Endoscope Sinus Surgery on Pulmonary Function in Cystic Fibrosis Patients: A Meta-Analysis. *The Laryngoscope*. abril de 2021;131(4):720–5. doi:10.1002/lary.29066
6. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Neto AC, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. janeiro de 2007;71(1):41–50. doi:10.1016/j.ijporl.2006.08.015
7. Kimple AJ, Senior BA, Naureckas ET, Gudis DA, Meyer T, Hempstead SE, et al. Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. setembro de 2022;12(9):1089–103. doi:10.1002/alr.22974
8. Spielman DB, Beswick DM, Kimple AJ, Senior BA, Aanaes K, Woodworth BA, et al. The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. setembro de 2022;12(9):1148–83. doi:10.1002/alr.22953
9. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol*. abril de 1997;22(2):167–71. doi:10.1046/j.1365-2273.1997.00003.x
10. Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope Investig Oto*. outubro de 2017;2(5):276–80. doi:10.1002/lio2.78
11. Xie DX, Wu J, Kelly K, Brown RF, Shannon C, Virgin FW. Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population.

- International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. novembro de 2017;102:133–7. doi:10.1016/j.ijporl.2017.09.014
12. Saibene A, Urbanelli A, Coudré C, Nitro L, Vroegop A, Lejeune B, et al. Otolaryngological manifestations of cystic fibrosis in children: A systematic review. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. fevereiro de 2025;189:112238. doi:10.1016/j.ijporl.2025.112238
 13. Kawai K, Dombrowski N, Sawicki GS, Adil EA. Improvement of Pulmonary Function in Cystic Fibrosis Patients following Endoscopic Sinus Surgery. The Laryngoscope. setembro de 2021;131(9):1930–8. doi:10.1002/lary.29409
 14. Casserly P, Harrison M, O’Connell O, O’Donovan N, Plant BJ, O’Sullivan P. Nasal endoscopy and paranasal sinus computerised tomography (CT) findings in an Irish cystic fibrosis adult patient group. Eur Arch Otorhinolaryngol. novembro de 2015;272(11):3353–9. doi:10.1007/s00405-014-3446-z
 15. Johnson JR, Hwang PH, Nayak JV, Patel ZM. Comparison of endoscopic sinus surgery timing in lung transplant patients with cystic fibrosis. Int Forum Allergy Rhinol. junho de 2022;12(6):821–7. doi:10.1002/alr.22935
 16. Ong T, Ramsey BW. Cystic Fibrosis: A Review. JAMA. 6 de junho de 2023;329(21):1859. doi:10.1001/jama.2023.8120
 17. Zemke AC, Nouraie SM, Moore J, Gaston JR, Rowan NR, Pilewski JM, et al. Clinical predictors of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis severity. Int Forum Allergy Rhinol. julho de 2019;9(7):759–65. doi:10.1002/alr.22332
 18. Khalfoun S, Tumin D, Ghossein M, Lind M, Hayes D, Kirkby S. Improved Lung Function after Sinus Surgery in Cystic Fibrosis Patients with Moderate Obstruction. Otolaryngol--head neck surg. fevereiro de 2018;158(2):381–5. doi:10.1177/0194599817739284
 19. Robertson JM, Friedman EM, Rubin BK. Nasal and sinus disease in cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews. setembro de 2008;9(3):213–9. doi:10.1016/j.prrv.2008.04.003
 20. Kang SH, Meotti CD, Bombardelli K, Piltcher OB, De Tarso Roth Dalcin P. Sinonasal characteristics and quality of life by SNOT-22 in adult patients with cystic fibrosis. Eur Arch Otorhinolaryngol. abril de 2017;274(4):1873–82. doi:10.1007/s00405-016-4426-2
 21. Abuzeid WM, Song C, Fastenberg JH, Fang CH, Ayoub N, Jerschow E, et al. Correlations between cystic fibrosis genotype and sinus disease severity in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. agosto de 2018;128(8):1752–8. doi:10.1002/lary.27019 PubMed PMID: 29193105.
 22. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhin. 1º de fevereiro de 2020;0(0):1–464. doi:10.4193/Rhin20.600

23. Ayoub N, Thamboo A, Habib A, Nayak JV, Hwang PH. Determinants and outcomes of upfront surgery versus medical therapy for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *Int Forum Allergy Rhinol.* maio de 2017;7(5):450–8. doi:10.1002/alr.21912
24. Shan HD, Vilarello BJ, Jacobson PT, Tervo JP, DiMango E, Gudis DA, et al. Surgical and medical management of chronic rhinosinusitis in pediatric cystic fibrosis patients: Impact on olfactory symptoms. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* abril de 2024;179:111898. doi:10.1016/j.ijporl.2024.111898
25. Di Lullo AM, Iacotucci P, Comegna M, Amato F, Dolce P, Castaldo G, et al. Cystic Fibrosis: The Sense of Smell. *Am J Rhinol Allergy.* janeiro de 2020;34(1):35–42. doi:10.1177/1945892419870450
26. Bacon DR, Stapleton A, Goralski JL, Ebert CS, Thorp BD, Nourai M, et al. Olfaction before and after initiation of elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor in a cystic fibrosis cohort. *Int Forum Allergy Rhinol.* fevereiro de 2022;12(2):223–6. doi:10.1002/alr.22891
27. Ahmed OG, Rowan NR. Olfactory Dysfunction and Chronic Rhinosinusitis. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* maio de 2020;40(2):223–32. doi:10.1016/j.iac.2019.12.013
28. Do BAJ, Lands LC, Saint-Martin C, Mascarella MA, Manoukian JJ, Daniel SJ, et al. Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* julho de 2014;78(7):1133–7. doi:10.1016/j.ijporl.2014.04.030 PubMed PMID: 24791677.
29. Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, Strand M, E. Miller J, Khatiwada A, et al. Olfactory dysfunction in people with cystic fibrosis with at least one copy of F508del. *Int Forum Allergy Rhinol.* julho de 2022;12(7):963–6. doi:10.1002/alr.22946
30. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol--head neck surg.* novembro de 2006;135(S5). doi:10.1016/j.otohns.2006.09.014
31. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis DA. Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management. *Medical Sciences.* 22 de fevereiro de 2019;7(2):32. doi:10.3390/medsci7020032
32. Kang SH, Piltcher OB, De Tarso Roth Dalcin P. Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: a literature review of observational studies. *Int Forum Allergy Rhinol.* março de 2014;4(3):223–31. doi:10.1002/alr.21266
33. Eggesbø HB, Søvik S, Dølvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. CT characterization of developmental variations of the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Acta Radiol.* setembro de 2001;42(5):482–93. doi:10.1080/028418501127347214
34. Thamboo A, Santos RCD, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to Appropriately Select Pediatric Patients With Cystic Fibrosis Who Should Be Referred to an Otolaryngologist: Cross-sectional

- Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 1º de outubro de 2014;140(10):934. doi:10.1001/jamaoto.2014.1650
35. Liu CM, Fischer JL, Overdevest JB, Zemke AC, Strand MJ, Gudis DA, et al. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* março de 2026;25(2):353–8. doi:10.1016/j.jcf.2025.12.022
 36. Chan DK, McNamara S, Park JS, Vajda J, Gibson RL, Parikh SR. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 1º de agosto de 2016;142(8):743. doi:10.1001/jamaoto.2016.0979
 37. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davila I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhin.* 1º de março de 2017;55(1):34–8. doi:10.4193/Rhin16.025
 38. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho K, Hwang PH. Modification of the lund-kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *The Laryngoscope.* outubro de 2014;124(10):2216–23. doi:10.1002/lary.24654
 39. Marques Gomes P, Cabral DC, Carção A, Barreto J, Gonçalves AI, Azevedo P, et al. Clinical evaluation protocol for chronic rhinosinusitis with polyposis during treatment with biological agents. *Portuguese Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery.* 28 de agosto de 2023;157-170 Páginas. doi:10.34631/SPORL.2038
 40. Sheikh SI, Handly B, Ryan-Wenger NA, Hayes D, Kirkby SE, McCoy KS, et al. Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* outubro de 2016;125(10):838–43. doi:10.1177/0003489416656645
 41. Rasmussen J, Aanæs K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, Von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. *Journal of Cystic Fibrosis.* março de 2012;11(2):93–9. doi:10.1016/j.jcf.2011.09.009
 42. Di Gioia S, Lucca F, Venditto L, Sandri G, Tommasi N, Cipolli M, et al. Efficacy of Elexacaftor–Tezacaftor–Ivacaftor on chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. *American Journal of Otolaryngology.* maio de 2024;45(3):104236. doi:10.1016/j.amjoto.2024.104236
 43. Bode SFN, Rapp H, Lienert N, Appel H, Fabricius D. Effects of CFTR-modulator triple therapy on sinonasal symptoms in children and adults with cystic fibrosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* julho de 2023;280(7):3271–7. doi:10.1007/s00405-023-07859-4 PubMed PMID: 36738326; PubMed Central PMCID: PMC10219879.
 44. Terwee CB, Prinsen CAC, Chiarotto A, Westerman MJ, Patrick DL, Alonso J, et al. COSMIN methodology for evaluating the content validity of patient-reported outcome measures: a Delphi study. *Qual Life Res.* maio de 2018;27(5):1159–70. doi:10.1007/s11136-018-1829-0

45. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. abril de 2023;61(4):2300239. doi:10.1183/13993003.00239-2023
46. Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviço de Imunoalergologia, Portimão e Faro, Portugal, Santos N, Ribeiro F, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviço de Imunoalergologia, Portimão e Faro, Portugal, Belchior I, Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviço de Pneumologia, Portimão, Portugal, et al. Protocolo clínico de avaliação de doentes com polipose nasal sob tratamento com biológicos em Portugal. *rpia*. 23 de março de 2023;31(1):45–54. doi:10.32932/rpia.2023.03.102
47. Brown RF, Close CT, Mailles MG, Gonzalez LJ, Goetz DM, Filigno SS, et al. Cystic fibrosis foundation position paper: Redefining the cystic fibrosis care team. *Journal of Cystic Fibrosis*. novembro de 2024;23(6):1045–54. doi:10.1016/j.jcf.2024.09.011
48. Caminha GP, De Melo Junior JT, Hopkins C, Pizzichini E, Pizzichini MMM. SNOT-22: psychometric properties and cross-cultural adaptation into the portuguese language spoken in Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. novembro de 2012;78(6):34–9. doi:10.5935/1808-8694.20120030
49. Uchoa PRCE, Bezerra TFP, Lima ÉD, Fornazieri MA, Pinna FDR, Sperandio FDA, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5) into Brazilian Portuguese. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. novembro de 2016;82(6):636–42. doi:10.1016/j.bjorl.2015.11.013
50. Boari L, Castro Júnior NPD. Diagnóstico de rinossinusite crônica em pacientes com fibrose cística: correlação entre anamnese, nasofibroscopia e tomografia computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol*. dezembro de 2005;71(6):705–10. doi:10.1590/S0034-72992005000600003
51. Brijith KVR, Aishwarya JG, Shah AS, Nair S. Modified CT Scan Scoring System for Evaluating Symptom Severity of Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. outubro de 2022;74(Suppl 2):1178–82. doi:10.1007/s12070-020-02259-0 PubMed PMID: 36452666; PubMed Central PMCID: PMC9702113.

RESUMO

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE PONTUAÇÃO DE GRAVIDADE NASOSSINUSAL ESPECÍFICA PARA PACIENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Autora: Renata Oliveira e Nasser - Dissertação de Mestrado – 2026

Introdução: A rinossinusite crônica constitui a manifestação mais frequente das vias aéreas superiores em pacientes com fibrose cística. Apesar da elevada prevalência de alterações endoscópicas e radiológicas, há baixa correlação entre esses achados e a intensidade dos sintomas. Ademais, persiste a ausência de ferramentas específicas para avaliação da gravidade nasossinusal nessa população. Nesse contexto, o desenvolvimento de um sistema de pontuação torna-se relevante para padronizar a avaliação clínica, auxiliar a tomada de decisão terapêutica e permitir o acompanhamento longitudinal desses pacientes. **Objetivos:** Desenvolver um sistema de pontuação para classificação da gravidade nasossinusal específico para pacientes com fibrose cística e testar a aplicabilidade da classificação piloto proposta em uma coorte retrospectiva de pacientes com fibrose cística. **Casuística e método:** Estudo metodológico conduzido em duas fases com seis etapas sequenciais, incluindo revisão da literatura, validação de conteúdo por especialistas, refinamento dos domínios, desenvolvimento da versão piloto e aplicação retrospectiva em uma coorte de pacientes com fibrose cística para avaliação exploratória preliminar da aplicabilidade clínica do instrumento. A classificação foi elaborada a partir da integração de parâmetros clínicos e endoscópicos considerados relevantes por especialistas experientes. A concordância entre a classificação proposta e a avaliação independente de rinologistas foi analisada por meio do coeficiente Kappa ponderado. A curva ROC foi utilizada de forma exploratória para definição dos pontos de corte da classificação. **Resultados:** A etapa de validação de conteúdo permitiu o refinamento dos itens e o desenvolvimento da ferramenta piloto denominada FOUR-FC. A classificação final foi composta por quatro domínios: sintomas nasossinusais, achados endoscópicos, presença de pseudomucocele e número de exacerbações de rinossinusite, totalizando escore de 0 a 14 pontos. A aplicação retrospectiva em 29 pacientes permitiu a estratificação dos casos em doença leve, moderada e grave. A análise exploratória da curva ROC identificou os pontos de corte ≥ 5 e ≥ 9 para diferenciação entre os grupos leve/moderado e moderado/grave, respectivamente. A comparação com a avaliação independente de três rinologistas demonstrou concordância moderada a quase perfeita, com coeficientes Kappa variando de 0,581 a 0,842, sem evidência de viés sistemático. **Conclusão:** O estudo atingiu seu objetivo ao desenvolver uma classificação piloto de gravidade nasossinusal específica para pacientes com fibrose cística. Trata-se de um instrumento simples, aplicável e potencialmente útil para estratificação da gravidade da doença e acompanhamento clínico otorrinolaringológico, sendo necessária validação externa em amostras maiores.

Descritores: Fibrose Cística. Índice de Gravidade da Doença. Rinossinusite. Pólipos Nasais. Qualidade de Vida. Questionários.

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF A SINONASAL SEVERITY SCORING SYSTEM SPECIFIC FOR PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Author: Renata Oliveira Nasser – Master's Dissertation – 2026

Introduction: Chronic rhinosinusitis is the most frequent upper airway manifestation in patients with cystic fibrosis. Despite the high prevalence of endoscopic and radiological abnormalities, there is poor correlation between these findings and symptom severity. Furthermore, there remains a lack of specific tools for assessing sinonasal disease severity in this population. In this context, the development of a scoring system becomes relevant to standardize clinical assessment, support therapeutic decision-making, and allow longitudinal follow-up of these patients. **Objectives:** To develop a sinonasal severity scoring system specific for patients with cystic fibrosis and to test the applicability of the proposed pilot classification in a retrospective cohort of patients with cystic fibrosis. **Methods:** A methodological study conducted in two phases comprising six sequential stages, including literature review, content validation by specialists, refinement of domains, development of the pilot version, and retrospective application in a cohort of patients with cystic fibrosis for preliminary exploratory assessment of the clinical applicability of the instrument. The classification was developed through the integration of clinical and endoscopic parameters considered relevant by experienced specialists. Agreement between the proposed classification and the independent assessment performed by rhinologists was analyzed using the weighted Kappa coefficient. ROC curve analysis was used exploratorily to define classification cut-off points. **Results:** The content validation stage allowed refinement of the selected items and development of the pilot tool named FOUR-FC. The final classification consisted of four domains: sinonasal symptoms, endoscopic findings, presence of pseudomucocele, and number of rhinosinusitis exacerbations, resulting in a total score ranging from 0 to 14 points. Retrospective application in 29 patients enabled stratification into mild, moderate, and severe disease. Exploratory ROC curve analysis identified cut-off points of ≥ 5 and ≥ 9 for differentiation between mild/moderate and moderate/severe groups, respectively. Comparison with the independent assessment of three rhinologists demonstrated moderate to almost perfect agreement, with Kappa coefficients ranging from 0.581 to 0.842, without evidence of systematic bias. **Conclusion:** The study achieved its objective by developing a pilot sinonasal severity classification specific for patients with cystic fibrosis. The instrument is simple, applicable, and potentially useful for disease severity stratification and otorhinolaryngological clinical follow-up. External validation in larger samples is still required.

Descriptors: Cystic Fibrosis. Disease Severity Index. Rhinosinusitis. Nasal Polyps. Quality of Life. Questionnaires.