



ARTIGO DE REVISÃO

## Sinusitis in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation – a review<sup>☆</sup>



Joanna Ewa Drozd-Sokolowska<sup>a</sup>, Jacek Sokolowski<sup>b,\*</sup>,  
Wieslaw Wiktor-Jedrzejczak<sup>a</sup> e Kazimierz Niemczyk<sup>b</sup>

<sup>a</sup> The Medical University of Warsaw, Oncology and Internal Diseases, Department of Hematology, Warszawa, Polônia

<sup>b</sup> The Medical University of Warsaw, Department of Otorhinolaryngology, Warszawa, Polônia

Recebido em 15 de setembro de 2015; aceito em 19 de fevereiro de 2016

Disponível na Internet em 29 de dezembro de 2016

### KEYWORDS

Sinusitis;  
Sinusitis treatment;  
Hematopoietic stem  
cell transplantation;  
Bone marrow  
transplantation

### Abstract

*Introduction:* Sinusitis is a common morbidity in general population, however little is known about its occurrence in severely immunocompromised patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

*Objective:* The aim of the study was to analyze the literature concerning sinusitis in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation.

*Methods:* An electronic database search was performed with the objective of identifying all original trials examining sinusitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. The search was limited to English-language publications.

*Results:* Twenty five studies, published between 1985 and 2015 were identified, none of them being a randomized clinical trial. They reported on 31–955 patients, discussing different issues i.e. value of pretransplant sinonasal evaluation and its impact on post-transplant morbidity and mortality, treatment, risk factors analysis.

*Conclusion:* Results from analyzed studies yielded inconsistent results. Nevertheless, some recommendations for good practice could be made. First, it seems advisable to screen all patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with Computed Tomography (CT) prior to procedure. Second, patients with symptoms of sinusitis should be treated before hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), preferably with conservative medical approach. Third, patients who have undergone hematopoietic stem cell transplantation should be monitored closely for sinusitis, especially in the early period after transplantation.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2016.02.012>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Drozd-Sokolowska JE, Sokolowski J, Wiktor-Jedrzejczak W, Niemczyk K. Sinusitis in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation – a review. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:105–111.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [jacsokolowski@gmail.com](mailto:jacsokolowski@gmail.com) (J. Sokolowski).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

**PALAVRAS-CHAVE**

Sinusite;  
Tratamento da sinusite;  
Transplante de célula tronco hematopoiética;  
Transplante de medula óssea

**Sinusite em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea – uma revisão****Resumo**

**Introdução:** A sinusite é uma doença comum na população em geral, porém pouco se sabe sobre a sua ocorrência em pacientes gravemente imunocomprometidos submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.

**Objetivo:** O objetivo do estudo foi analisar a literatura sobre sinusite em pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea.

**Método:** Uma busca na base de dados eletrônica foi realizada com o objetivo de identificar todos os artigos originais que investigaram sinusite em receptores de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas. A busca foi limitada a publicações em língua inglesa.

**Resultados:** Foram identificados 25 estudos, publicados entre 1985 e 2015, sendo que nenhum deles era um ensaio clínico randomizado. Eles incluíram 31-955 pacientes, discutindo diferentes questões, ou seja, valor da avaliação sinusal pré-transplante e seu impacto na morbidade e mortalidade pós-transplante, tratamento, análise de fatores de risco.

**Conclusão:** Os resultados dos estudos analisados produziram resultados inconsistentes. No entanto, algumas recomendações para boas práticas poderiam ser feitas. Em primeiro lugar, parece aconselhável avaliar todos os pacientes submetidos a transplante alogênico de hematopoiéticas com tomografia computadorizada (TC) antes do procedimento. Em segundo lugar, os pacientes com sintomas de sinusite devem ser tratados antes de um Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH), de preferência com abordagem clínica conservadora. Em terceiro lugar, os pacientes que se submeteram a TCTH devem ser cuidadosamente monitorizados para sinusite, especialmente no período inicial após o transplante.

© 2016 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

O transplante de medula óssea é usado para tratar vários distúrbios hematológicos neoplásicos ou não neoplásicos. Tanto os distúrbios primários como o tratamento mencionado induzem imunossupressão profunda, o que afeta a imunidade específica e não específica, inclusive mecanismos efetores humorais e celulares. Como consequência, há um aumento da incidência de diferentes tipos de infecções no período pós-transplante que têm sido extensivamente estudados. No entanto, a sinusite paranasal, que é uma das infecções mais comuns na população em geral, foi avaliada apenas em alguns poucos ensaios. Da mesma maneira, somente relatos incidentais envolvem a sinusite fúngica invasiva, que é tipicamente associada à destruição óssea na área acometida. De acordo com alguns trabalhos publicados, a sinusite acomete cerca de 5-44% de todos os pacientes no período pós-transplante, principalmente durante a fase pós-transplante imediata.<sup>1-6</sup> Não há fatores de risco bem definidos de sinusite aguda e exacerbações de sinusite crônica em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas.

A avaliação da doença sinusal pré-transplante por TC tornou-se prática padrão na maioria dos centros de transplante. Contudo, existem apenas dados limitados<sup>3,7-9</sup> sobre o impacto da doença sinusal pré-transplante avaliada por TC na morbidade e mortalidade pós-transplante, com dois estudos limitados a crianças.<sup>10,11</sup> Não há orientações sobre o tratamento da sinusite crônica antes do transplante de

medula óssea alogênico, embora estudos anteriores defendam a intervenção cirúrgica agressiva.<sup>12</sup>

Portanto, decidimos rever os dados sobre a doença sinusal em relação ao transplante de medula óssea na literatura disponível.

**Fontes de dados e métodos de revisão**

Efetuamos pesquisas nas bases de dados PubMed, Embase e SciELO com as palavras-chave sinusite, doença sinusal, transplante de células-tronco hematopoiéticas, transplante de medula óssea, sinusite fúngica invasiva e identificamos 25 estudos que avaliaram a sinusite em receptores de transplante de medula óssea. Todas as pesquisas foram não experimentais e descritivas, com categoria III de evidências.<sup>13</sup>

**População do estudo, tipo de transplante de células-tronco**

A maioria dos estudos revisados foi feita no fim dos anos 1980 e 1990. O número de pacientes analisados variou entre 31 e 955 (**tabela 1**). O tipo de análise diferiu entre os estudos. Enquanto alguns pesquisadores analisaram toda a população de pacientes transplantados,<sup>1,3,4,14-16</sup> alguns analisaram unicamente pacientes que desenvolveram sinusite ou pacientes para os quais as TC estavam disponíveis e o número exato de pacientes transplantados dos quais eles foram selecionados permanece desconhecido.<sup>2,17</sup> Os grupos

**Tabela 1** Tempo, tipo de análise, número de pacientes submetidos a auto e alo-TCTH e diagnóstico

Referência	Tempo e tipo de análise	Nº de pacientes com TCTH	Nº de pacientes com diagnósticos diferentes				Tipo de TCTH	
			LMA	LLA	LMC	Outro	Alo	Auto
Savage et al. <sup>2</sup>	Ago 1993 – Dez 1995; retrospectivo	NA (44 pcts. com sinusite)	NA AL-2	NA	41	1	44	0
Ye <sup>e</sup> et al. <sup>14</sup>	Ago 1989 – Out 1991; retrospectiva	136 (178 TMO)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Thompson et al. <sup>15</sup>	Jan 1998 – Jun 1999; retrospectivo	100	19	7	15	59	100	–
Shibuya et al. <sup>1</sup>	Ago 1987 – Jul 1989; retrospectivo	107	18	12	18	59	63	44
Billings et al. <sup>10</sup>	Jan 1992 – Dez 1997; retrospectivo	51 (crianças)	20	9	NA	NA	35	19
Moeller et al. <sup>7</sup>	Jul 2006 – Out 2009, retrospectivo	71	24	9	6	32	71	–
Ortiz et al. <sup>8</sup>	2003–2004, prospectivo	31	NA	NA	NA	NA	28	3
Won et al. <sup>3</sup>	1996–2003, retrospectivo	252	73	20	37	122	128	124
Fulmer et al. <sup>9</sup>	Jan 2003 – Jun 2009, retrospectivo	228	79	9	11	140	194	43
Johnson et al. <sup>16</sup>	Abr 1983 – Jul 1992; retrospectivo; apenas sinusite fúngica analisada	955	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bento et al. <sup>4</sup>	1996–2011; retrospectivo	95	12	8	45	28	81	13
Sekine et al. <sup>6</sup>	Set 2005 – Set 2007; retrospectivo	85 (crianças e adultos)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Arulrajah et al. <sup>17</sup>	2002–2004; retrospectivo	NA (64 com TC disponível; crianças)	NA	NA	NA	NA	52	12
Zamora et al. <sup>11</sup>	2006–2010	100	24	13	3	60		
Kasow et al. <sup>25</sup>	Jan 2004 – Dez 2005; retrospectivo	184 (crianças; 187 TMO)	NA	NA	10	NA	131	56
Dhong et al. <sup>5</sup>	Jan 1995 – Dez 1998; retrospectivo	34	NA	NA	NA	NA	NA	NA

LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda; LMC, leucemia mielógena crônica; NA, não disponível.

analisados representavam tanto receptores de transplantes de células-tronco hematopoiéticas alogênicas como autólogas. A leucemia mieloide crônica constituía de 3 a 93% dos diagnósticos dos pacientes transplantados.<sup>1,2,4,9,11,14,15</sup> Os pacientes transplantados para indicações de oncologia pediátrica também foram incluídos nos vários estudos analisados (corioncarcinoma, sarcoma e neuroblastoma;<sup>1</sup>; neuroblastoma;<sup>10</sup> neuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumores cerebrais<sup>11</sup>).

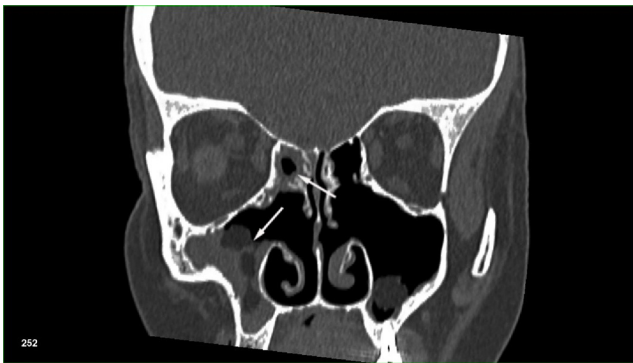
## Definição de sinusite

Atualmente, as diretrizes do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) são usadas para o diagnóstico de sinusite.<sup>18</sup> Para diagnosticar rinosinusite de acordo com esses critérios, o paciente deve apresentar pelo menos dois sintomas. Um deles deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal e corrimento nasal (gotejamento nasal anterior ou posterior), enquanto o outro pode ser dor ou pressão facial, redução ou perda de olfato.

Os sintomas clínicos devem ser acompanhados de alterações endoscópicas (pólipos nasais, secreção mucopurulenta, principalmente do meato médio, edema e obstrução da mucosa, principalmente no meato médio) ou alterações radiológicas na TC (alterações da mucosa dentro do complexo ostiomeatal e/ou seios) (fig. 1).

A maioria dos relatos sobre sinusite em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas foi publicada antes de os critérios do EPOS serem estabelecidos. Portanto, os critérios usados em diferentes estudos serão discutidos em detalhes. Também se deve ter em mente que, de acordo com alguns autores,<sup>19</sup> a sinusite pode ter um curso verdadeiramente oculto, ou apenas com febre persistente com alterações radiológicas ou um curso menos sintomático do que em imunocompetentes, como mostrado por Arulrajah et al.,<sup>17</sup> o que não está de acordo com a definição atualmente usada.

Savage et al. definiram sinusite como a presença de sintomas clínicos em combinação com os achados radiológicos, tais como: nível de líquido, opacificação total dos seios, espessamento da mucosa > 5 mm de dois ou mais seios.



**Figura 1** TC dos seios. Polipose de seios maxilar e etmoide (setas brancas) em um paciente após cirurgia prévia do seio, que foi submetido a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico devido a mielofibrose primária.

A sinusite crônica foi diagnosticada quando havia pouca melhoria sintomática/radiológica ou se os sintomas recorreram após três ou mais semanas de terapia antimicrobiana.<sup>2</sup>

Thompson et al. diagnosticaram sinusite aguda na presença de sintomas como bloqueio ou congestão, corrimento nasal, hiposmia, pressão facial ou dor.<sup>15</sup>

Shibuya et al. definiram sinusite como sintomas clínicos de sinusite (apenas febre em 17 de 22 pacientes recém-diagnosticados) com acompanhamento de achados radiológicos (às vezes somente espessamento da mucosa no exame simples),<sup>1</sup> enquanto Won et al. definiram sinusite como anomalias radiológicas dos seios paranasais acompanhadas de sintoma ou sintomas, tais como gotejamento pós-nasal, rinite, obstrução nasal, tosse, febre ou cefaleia.<sup>3</sup>

As tomografias foram mais frequentemente analisadas com uma versão modificada do método de Lund e Mackay.<sup>7,9-11,15,17</sup> Nesse método,<sup>20,21</sup> os seios etmoide esquerdo e direito, maxilar, frontal e esfenoidal receberam, cada um, uma pontuação de 0 a 2, em que 0 denotava seio claro, 1 - opacidade parcial e 2 - opacidade total ou quase total, secundária a espessamento da mucosa ou níveis de líquidos. Os complexos ostiomeatais também receberam uma pontuação de 0 ou 2, denotou a sua permeabilidade ou oclusão. Não há cortes claros para a categorização de doença sinusal por TC. No trabalho de Thompson et al., os pacientes foram arbitrariamente designados como tendo doença sinusal ausente (0 ponto), mínima (1-3), moderada (4-10) ou grave (11-20),<sup>15</sup> enquanto no estudo de Fulmer et al. os valores de corte foram como se segue: sem doença (0), doença branda (1-6), doença moderada (7-12) e doença grave (13-24).<sup>9</sup> Uma abordagem diferente foi usada em estudos sobre a população pediátrica. A pontuação total de opacificação do seio foi dividida pelo número total de seios desenvolvidos. Com base nesse resultado, a gravidade da sinusite na TC foi categorizada em quatro grupos: 0% para nenhuma evidência de sinusite; menos de 25% para sinusite leve; 26-50% para sinusite moderada; e maior do que 50% para a sinusite grave.<sup>11,17</sup> Em um trabalho de Arulrajah et al., que usou o sistema de Lund e Mackay, um escore de 0-3 foi aplicado para cada seio, com 0 para nenhuma opacificação, 1 para 1-49% de opacificação, 2 para 50-99% de opacificação e 3 para opacificação total, enquanto os complexos ostiomeatais receberam uma pontuação de 0 e 2, que denotou a

sua permeabilidade ou oclusão, respectivamente.<sup>17</sup> Outros sistemas de classificação foram usados isoladamente ou em combinação com o sistema de Lund por outros pesquisadores. A sinusite geralmente era definida como a presença de um nível hidroaéreo, opacidade total a quase total de um seio ou apenas espessamento da mucosa acompanhado por sinais clínicos de sinusite.<sup>1,11,15</sup>

Curiosamente, a TC é inespecífica em pacientes com rinosinusite fúngica invasiva e não se correlaciona com os achados cirúrgicos e patológicos. Ela pode levar a uma subestimação da extensão da doença e não visualizá-la além das fronteiras dos seios. Nessa população de pacientes, endoscopia e ressonância magnética (RM) oferecem melhores opções de imagem.<sup>19,22</sup>

Nos estudos analisados, a avaliação endoscópica dos seios não se enquadrava aos métodos padrão de avaliação da extensão da doença sinusal. Apenas Moeller et al. tentaram avaliar a sua utilidade em pacientes hematológicos.<sup>7</sup> A classificação das doenças do seio com o uso de endoscopia foi feita de acordo com o algoritmo de Lund e Kennedy, que inclui o grau de polipose, edema, cicatrizes, formação de crostas e secreção. A pontuação máxima é de 10 por lado.

### Incidência de sinusite

A incidência de sinusite em adultos no período pós-transplante atingiu 5-44%;<sup>1,3-6</sup> a incidência de sinusite fúngica invasiva no grupo de pacientes de TCTH variou entre 0,5 e 1,7%.<sup>16,23</sup> Savage et al. estabeleceram a probabilidade de desenvolver sinusite dentro de dois anos após o transplante em 36,9% (IC 95% 49-77).<sup>2</sup>

O tempo que decorreu antes do início da sinusite diferiu significativamente entre os pacientes. No trabalho de Savage et al., ele variou entre 7 e 1.340 dias (média 93 dias), com quase 70% dos casos durante os primeiros 120 dias e apenas 10% após mais de um ano.<sup>2</sup> Esses resultados eram similares aos dados de Won et al., nos quais o tempo médio de diagnóstico atingiu 4,1 meses (IC 95% 1,768-6,432),<sup>3</sup> e aos resultados de Sekine et al., nos quais o tempo de diagnóstico foi de 127 dias para o transplante alogênico e 76 dias para TCTH autólogo,<sup>6</sup> ao passo que no trabalho de Shibuya et al. variou entre dois e 833 dias.<sup>1</sup> No trabalho de Kennedy, que analisou exclusivamente pacientes com sinusite fúngica invasiva, os sintomas começaram após uma média de 21 dias, após TCTH, enquanto o diagnóstico foi feito após 25 dias.<sup>23</sup> No entanto, deve-se ter em mente que os pacientes com início dos sintomas após +100 dias não foram incluídos nessa análise. Os outros autores não relataram o tempo de início para sinusite.

### Fatores de risco de sinusite pós-transplante

Berlinger et al., em estudo pioneiro que analisou sinusite em imunodeficientes e pacientes imunossuprimidos, descobriram que a contagem de glóbulos brancos de 2,0g/L ou menos em um paciente com doença sinusal e presença de malignidade hematológica foi um fator de prognóstico muito precário.<sup>12</sup> Nos estudos que abordam a população de pacientes estritamente hematológica, diferentes parâmetros foram sugeridos como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de sinusite após TCTH, entre eles



os analisados anteriormente por Berlinger et al., assim como diagnóstico primário, estágio da doença (remissão completa vs. doença ativa/refratária), contagem absoluta de neutrófilos, baixa concentração de IgG no sangue, doença do enxerto vs. hospedeiro (DEVH) aguda e crônica, uso de corticosteroides, esquema de condicionamento e, especialmente, uso de irradiação corporal total (ICT), fonte de medula óssea – doador aparentado vs. não aparentado, infecção por citomegalovírus (CMV), pneumonia concomitante, história de doença sinusal anterior, uso de tabaco, asma e outras alergias.

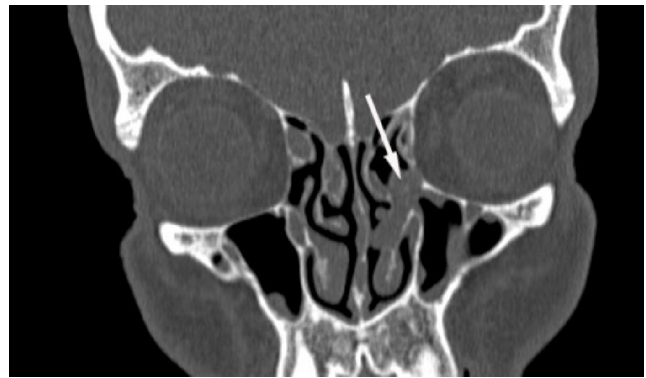
O impacto do tipo de transplante no desenvolvimento de sinusite diferiu entre os estudos. Embora anomalias dos seios tenham sido significativamente maiores entre receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas aloenxertadas do que nas autoenxertadas ( $p=0,027$ ),<sup>1</sup> não se poderia fazer associação clara entre o tipo de transplante e sinusite. Embora tenha havido uma tendência para a ocorrência mais frequente de sinusite no cenário de alo-TCTH em comparação com um autólogo no estudo da Won et al. ( $p=0,06$ ),<sup>3</sup> esse fenômeno não pôde ser observado no estudo de Bento et al.<sup>4</sup>

No grupo de pacientes aloenxertados, apenas a dose mais elevada de ICT (1.440 ou 1.320 cGy vs. 1.200 cGy) foi estatisticamente significativa para o desenvolvimento de sinusite ( $p=0,023$ ), enquanto o transplante de doador não aparentado pareado ou a soropositividade do doador para CMV atingiu apenas uma significância limítrofe ( $p=0,08$  e  $0,11$ , respectivamente).<sup>2</sup>

A análise do impacto da DEVH na ocorrência de sinusite produziu resultados inconsistentes. De acordo com Thompson et al., Ortiz et al. e Bento et al., ela colocou os pacientes em maior risco de desenvolver sinusite no período pós-transplante (RR=4,3; IC 95% 1,7-11;  $p=0,002$ ),<sup>4,15,24</sup> enquanto no trabalho de Shibuya não teve qualquer impacto na morbidade.<sup>1</sup> No estudo de Won, a DEVH não influenciou na ocorrência de sinusite em todo o grupo de pacientes transplantados, porém, quando os pacientes assintomáticos com anomalias apenas radiológicas antes do transplante foram analisados separadamente, tanto a DEVH aguda como crônica colocavam esses pacientes com maior risco de desenvolver sinusite ( $p=0,005$  e  $p=0,042$ , respectivamente).<sup>3</sup>

Da mesma forma que a DEVH, a análise do impacto da doença sinusal pré-transplante (sintomas no momento do transplante, história de sinusite e doença significativa na triagem por TC) sobre a sinusite pós-transplante levou a conclusões inconsistentes. Embora de acordo com alguns autores ela tenha influência na morbidade pós-transplante,<sup>3,9-11</sup> de acordo com outros, ela não tem.<sup>7,15</sup> No entanto, no trabalho de Thompson et al., todos os pacientes com achados radiológicos anormais durante a triagem e sintomas de sinusite, assim como a maioria dos pacientes com achados radiológicos anormais, foram tratados antes do transplante.<sup>15</sup>

No estudo de Johnson et al., a neutropenia prolongada e profunda foi encontrada em todos os doentes com sinusite fúngica invasiva.<sup>16</sup> No entanto, nenhuma análise formal de fator de risco foi feita pelos autores. Por outro lado, no estudo de Sekine et al., uma contagem menor de neutrófilos foi associada a menor pontuação de Lund e Mackay no momento do diagnóstico de rinossinusite. Isso



**Figura 2** TC dos seios. Pólio que obstrui complexo ostiomeatal (seta branca) em um paciente diagnosticado com leucemia mieloide aguda, qualificado para transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas.

provavelmente indica que os pacientes com ausência de neutrófilos não são capazes de montar uma resposta inflamatória eficaz, capaz de induzir anomalias tomográficas significativas.<sup>6</sup>

Vale ressaltar que não houve aumento do risco de desenvolver sinusite pós-TCTH para pacientes com alto risco de recidiva da doença.

### Valor da avaliação sinonasal, incluindo tomografia computadorizada, endoscopia e achados microbiológicos que precedem transplante de células-tronco hematopoiéticas

A avaliação nasossinusal foi feita, na maioria dos casos, com o uso de TC pré-transplante (fig. 2). Em estudos anteriores, uma série de raios X sinuais foi feita como teste de triagem.<sup>5</sup> Além de métodos radiográficos, achados endoscópicos e microbiológicos também foram incluídos na avaliação da doença sinusal.

Moeller et al. não foram capazes de mostrar qualquer relação entre o resultado da avaliação sinonasal pré-TCTH e o desfecho pós-transplante.<sup>7</sup> No entanto, a TC para triagem foi feita apenas para 19 dos 71 pacientes analisados. O escore de Lund médio antes de TCTH foi de  $2,2 \pm 3,7$ , com 79% dos pacientes com pontuação nunca maior do que 3. A graduação endoscópica média, feita em todos os pacientes analisados, chegou a  $0,6 \pm 1,6$  (77% pts - escore 0; 94% pts. - escore  $\leq 2$ ). Apenas quatro dos 71 pacientes (6%), todos apresentavam sintomas, foram diagnosticados com rinossinusite crônica, três deles necessitaram de intervenção médica. Curiosamente, três desses quatro pacientes tiveram pontuação endoscópica de valor 0. Os autores, portanto, concluíram que, embora a endoscopia pareça útil na avaliação dos seios em geral, não é uma boa ferramenta de triagem em pacientes qualificados para alo-TCTH. No período pós-transplante, apenas dois pacientes desenvolveram rinossinusite aguda. Não houve correlação com os achados pré-transplante nesse grupo. Os autores também não foram capazes de encontrar qualquer correlação entre as culturas de meato médio e sinusite subsequente; apenas um em cada 33 pacientes com culturas desenvolveram rinossinusite.

Billings et al. descobriram, ao analisar a extensão da doença sinusal anterior ao transplante com o uso de TC de triagem, que 48% dos pacientes não tinham doença sinusal, 25,9% tinham doença leve, 9,3% doença moderada e 16,7% doença grave. Ao contrário de outros autores, eles descobriram que a gravidade da doença sinusal radiográfica em exames pré-TCTH com TC correlacionou-se posteriormente com sinusite clínica e radiográfica no pós-transplante, é claro, e foi associada a uma tendência à redução da sobrevida. Dois terços dos pacientes com doença sinusal grave em exames pré-transplante com TC apresentaram sinusite clínica após o transplante, enquanto apenas 21,4% dos pacientes com doença leve. Em torno de 39,3% dos pacientes com anomalias sinusais nos exames pré-TCTH de TC tiveram sinusite clínica durante o seu curso pós-transplante, em comparação com 23,1% daqueles com exames normais de TC.<sup>10</sup> No estudo mais recente de Zamora et al., que também analisou a população pediátrica, 14% dos pacientes com a triagem por TC normal desenvolveram sinusite pós-transplante, em comparação com 23% com alterações radiográficas e 22% com sinusite clínica isolada. As diferenças, entretanto, não atingiram significância estatística. A análise de subgrupo de pacientes com exames pré-TCTH normais estratificados pelo escore de Lund-Mackay (leve vs. moderado/grave) também não foi correlacionada com o desenvolvimento da sinusite clínica após TCTH ( $p = 0,58$ ). A sensibilidade dos achados radiológicos, analisados isoladamente ou em combinação, era baixa ou variou entre 19 e 56%, enquanto a especificidade variou entre 71 e 97%. O valor preditivo positivo de ter sinusite clínica aguda para uma determinada anomalia radiográfica foi maior para os achados combinados de TC (67%), opacificação do seio total (56%), secreções espumosas (53%) e níveis de líquido (47%) e mais baixos para espessamento da mucosa isolado (13%). Nesse estudo, a mudança de escore de Lund e Mackay de 10 ou mais a partir do momento basal foi associada a um aumento de 2,8 vezes a probabilidade de ter sinusite clínica ( $p < 0,001$ , IC de 95% 1,32-5,81).<sup>11</sup> Kasow et al., em seu estudo com crianças, mostraram que até 67,2% dos pacientes com alo-TCTH e 55,4% dos com auto-TCTH apresentaram achados anormais, que não estavam relacionados com o processo da doença subjacente antes do transplante. Infelizmente, os autores não relataram sobre a gravidade desses achados patológicos, bem como sobre o seu impacto em relação aos desfechos pós-transplante.<sup>25</sup> No estudo de Fulmer et al., o escore médio de Lund antes do transplante foi de 3,03, chegou a 7,91 após a procedimento. No entanto, apenas pacientes com suspeita de rinosinusite tinham TC feito após o TCTH. No entanto, quando esses pacientes foram analisados separadamente, houve um aumento significativo no escore de Lund após o TCTH. Além disso, esses pacientes apresentaram maior taxa de alterações sinusais em exames de TC pré-TCTH. Os autores, portanto, concluíram que a TC pré-TCTH apresentava correlação significativa com os exames de TC pós-TCTH.<sup>9</sup>

Won et al. descobriram que 96 pacientes (38,1%) dos 252 analisados realmente apresentaram alterações radiológicas isoladas antes do transplante, que se traduziu em sinusite em 15 deles (15,6%) no período pós-transplante. Entre os 23 pacientes (9,1%) com diagnóstico de sinusite antes do transplante, oito tinham doença recorrente (34,8%). A magnitude das alterações radiológicas não é relatada nesse estudo;

além disso, os pacientes alo e autotransplantados são apresentados concomitantemente.<sup>3</sup>

## Indicações para o tratamento de sinusite

Não há diretrizes claras para o manejo aprimorado dos pacientes diagnosticados com sinusite durante o exame pré-transplante, bem como no período pós-transplante, especialmente no que se refere à cirurgia do seio.

Berlinger et al., ao analisar sinusite em imunodeficientes e pacientes imunossuprimidos, descobriram que a contagem de leucócitos de 2 g/L ou menos em um paciente com doença sinusal e presença de malignidade hematológica é um prognóstico muito sombrio e determina intervenção cirúrgica.<sup>12</sup> Recomendações semelhantes foram feitas por Shaw et al., que defendiam a cirurgia do seio antes da imunossupressão.<sup>26</sup>

Outros autores recomendaram abordagem médica conservadora para sinusite na população de receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas,<sup>1,27</sup> a menos que o fator etiológico seja *aspergillus*, mucormicose, *Phycomycetese pseudomonas*, que estão associados a alta taxa de mortalidade,<sup>1,16,22</sup> especialmente se o seio esfenoidal estiver envolvido.<sup>16</sup>

Essa atitude pode ser apoiada pelos resultados da análise de Serman. Ele analisou os resultados da cirurgia do seio em receptores de transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico e não foi capaz de mostrar qualquer benefício de sobrevida em pacientes tratados de acordo com a abordagem cirúrgica agressiva, ou seja, lavagem antral ou etmoidectomia.<sup>28</sup> Pelo contrário, os pacientes tratados cirurgicamente apresentaram uma taxa de mortalidade de 57%, que foi reduzida para 0% quando a endoscopia para possível diagnóstico de infecção fúngica foi introduzida. Da mesma maneira, Kennedy et al., ao analisar somente pacientes com sinusite fúngica invasiva, não foram capazes de demonstrar a vantagem da cirurgia mais extensa, em comparação com procedimentos de drenagem ou desbridamento limitados.<sup>23</sup> A sinusectomia endoscópica também foi uma opção valiosa em pacientes que sofrem de DEVH, que têm maior necessidade de tratamento cirúrgico ( $p < 0,001$ ).<sup>4</sup>

Shibuya et al. defenderam que apenas se a doença sinusal for refratária ao tratamento clínico a cirurgia do seio pode ser uma abordagem razoável.<sup>1</sup>

## Conclusão

A sinusite paranasal, como mostrado na revisão, constitui um grande problema tanto para os hematologistas que tratam os pacientes como para os otorrinolaringologistas que fazem a consulta de indivíduos com suspeita de sinusite ou que exibam mudanças anormais na TC.

Os resultados dos estudos citados frequentemente produziram resultados inconsistentes. Além disso, muitas análises cobriram ambos os transplantes de células-tronco hematopoiéticas: auto e alogênico. Como mostrado na análise de fator de risco, os pacientes submetidos a TCT alogênico são, provavelmente, um grupo de pacientes totalmente diferentes dos pacientes que foram submetidos apenas a TCT autólogo. Portanto, existe a necessidade de uma análise separada desses grupos de pacientes. Nos estudos avaliados,

o grupo significativo de pacientes transplantados sofria de leucemia mieloide crônica (LMC), na fase crônica. Essa não é mais uma indicação padrão para transplante, com a exclusão de casos raros, quando existe resistência para os inibidores da tirosina cinase (p. ex., mutação de T315I). Essa população de pacientes difere da população transplantada "padrão" na duração da doença, no número de ciclos anteriores de quimioterapia (geralmente nenhum), no tempo passado no hospital, no tempo anterior com neutropenia e, por conseguinte, na possibilidade de colonização microbiana, especialmente com espécies resistentes a múltiplos fármacos.

No entanto, algumas recomendações para boas práticas, com base no conhecimento atual, poderiam ser feitas. Em primeiro lugar, embora os dados sejam inconsistentes, parece aconselhável fazer a triagem de todos os pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas com TC antes do procedimento. Em casos selecionados, a endoscopia dos seios também deve ser feita. Em segundo lugar, os pacientes com sintomas de sinusite devem ser tratados antes de TCTH, de preferência com abordagem clínica conservadora. Em terceiro lugar, os pacientes que se submetem a TCTH devem ser cuidadosamente monitorados para sinusite, especialmente no período inicial após o transplante. Nós também gostaríamos de salientar que, de acordo com alguns autores,<sup>19</sup> a sinusite pode ter um curso oculto, apenas com febre persistente – o que não está em consonância com a definição atualmente usada – ou ser menos sintomática do que em pacientes imunocompetentes.<sup>17</sup> É mais seguro para os pacientes assumir que eles têm sinusite e introduzir o tratamento do que negligenciar essa possibilidade e possibilitar tanto a disseminação local como a generalizada da infecção, o que pode ser fatal.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Shibuya TY, Momin F, Abella E, Jacobs JR, Karanes C, Ratanatharathorn V, et al. Sinus disease in the bone marrow transplant population: incidence, risk factors, and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:705–11.
- Savage DG, Taylor P, Blackwell J, Chen F, Szydlo RM, Rule SA, et al. Paranasal sinusitis following allogeneic bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1997;19:55–9.
- Won YW, Yi SY, Jang JH, Kim K, Kim SJ, Kim WS, et al. Retrospective analysis of paranasal sinusitis in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol.* 2011;93:383–8.
- Bento LR, Ortiz E, Nicola EM, Vigorito AC, Sakano E. Sinusitis disorders in hematopoietic stem cell transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80:285–9.
- Dhong HJ, Lee JC, Ryu JS, Cho DY. Rhinosinusitis in transplant patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26:329–33.
- Sekine L, Manica D, Piltcher OB, Lopes CJ, Segatto MM, Paz AA, et al. Rhinosinusitis in autologous and allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study on the performance of imaging studies on severity and prognostic evaluation. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32:29–33.
- Moeller CW, Martin J, Welch KC. Sinonasal evaluation preceding hematopoietic transplantation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;144:796–801.
- Ortiz E, Nakamura E, Magalhaes R, Souza CA, Chone CT, Vigorito AC, et al. Prognostic value of sinus CT scans in hematopoietic stem cell transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010;76:618–22.
- Fulmer S, Kim SW, Mace JC, Leach ME, Tarima S, Xiang Q, et al. Hematopoietic stem cell transplantation and rhinosinusitis: the utility of screening sinus computed tomography. *Laryngoscope.* 2012;122:2647–51.
- Billings KR, Lowe LH, Aquino VM, Biavati MJ. Screening sinus CT scans in pediatric bone marrow transplant patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;52:253–60.
- Zamora CA, Oppenheimer AG, Dave H, Symons H, Huisman TA, Izbudak I. The role of screening sinus computed tomography in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39:228–31.
- Berlinger NT. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. *Laryngoscope.* 1985;95:29–33.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999;170:348–51.
- Yee S, Stern SJ, Hearnberger HG, Suen JY. Sinusitis in bone marrow transplantation. *South Med J.* 1994;87:522–4.
- Thompson AM, Couch M, Zahurak ML, Johnson C, Vogelsang GB. Risk factors for post-stem cell transplant sinusitis. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:257–61.
- Johnson PJ, Lydiat WM, Huerter JV, Ogren FP, Vose JM, Stratta RJ, et al. Invasive fungal sinusitis following liver or bone marrow transplantation. *Am J Rhinol.* 1994;8:77–83.
- Arulrajah S, Symons H, Cahoon EK, Tekes A, Huisman TA, Izbudak I. Relationship between clinical sinusitis symptoms and sinus CT severity in pediatric post bone marrow transplant and immunocompetent patients. *Eur J Pediatr.* 2012;171:375–81.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012;50:1–12.
- Decker CF. Sinusitis in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep.* 1999;1:27–32.
- Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl.* 1995;167:17–21.
- Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31:183–4.
- Howells RC, Ramadan HH. Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in fulminant invasive fungal rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2001;15:255–61.
- Kennedy CA, Adams GL, Neglia JP, Giebink GS. Impact of surgical treatment on paranasal fungal infections in bone marrow transplant patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116:610–6.
- Ortiz E, Sakano E, De Souza CA, Vigorito A, Eid KA. Chronic GVHD: predictive factor for rhinosinusitis in bone marrow transplantation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:328–32.
- Kasow KA, Krueger J, Srivastava DK, Li C, Barfield R, Leung W, et al. Clinical utility of computed tomography screening of chest, abdomen, and sinuses before hematopoietic stem cell transplantation: the St. Jude experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15:490–5.
- Shaw GY, Panje WR, Corey JP, Kaminer LA, Scher N, Faust R. Risk factors in the development of acute sinusitis in immunocompromised patients. *Am J Rhinol.* 1991;5:103–8.
- Mirza N, Montone KT, Stadtmauer EA, Lanza DC. A schematic approach to preexisting sinus disease for the immunocompromised individual. *Am J Rhinol.* 1998;12:93–8.
- Serman BM. Sinus surgery in bone marrow transplantation patients. *Am J Rhinol.* 1999;13:315–7.