

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

LORENA ANDRADE LAMOUNIER

**Diretriz clínica para investigação etiológica de perfuração do
septo nasal: uma revisão integrativa**

**RIBEIRÃO PRETO
2023**

LORENA ANDRADE LAMOUNIER

**Diretriz clínica para investigação etiológica de perfuração do
septo nasal: uma revisão integrativa**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Edwin Tamashiro

RIBEIRÃO PRETO

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Lamounier, Lorena Andrade

Diretriz clínica para investigação etiológica de perfuração do septo nasal: uma revisão integrativa. / Lorena Andrade Lamounier; orientador; Edwin Tamashiro. - Ribeirão Preto, 2023.

67f.: 3il.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado Profissional em Medicina. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

1. Perfuração do septo nasal. 2. Etiologia. 3. Revisão integrativa. 4. Diagnóstico. 5. Diretriz. 6. Protocolo.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Aluno: Lorena Andrade Lamounier

Título: Diretriz clínica para investigação etiológica de perfuração do septo nasal:
uma revisão integrativa

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Mestrado Profissional em Medicina.

Aprovado em: ____/____/____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____
Assinatura: _____

Dedicatória

Dedico este trabalho àquelas pessoas que de uma maneira ou outra contribuíram para que esta etapa fosse concluída. Especialmente à minha família, meu marido Eduardo, e à minha nova luz, Helena.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a toda a minha família e a do meu marido, e em especial ele, Eduardo, que me apoiou, incentivou, ajudou e compreendeu minha ausência quando necessária.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Edwin Tamashiro, pela ideia de tema deste estudo e que, desde o início da residência, vem me ensinando não só como ser um excelente profissional, mas também como ser um exemplo de pessoa e pai, especialmente nessa fase em que estou me tornando mãe.

Aos meus professores e chefes da Divisão de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, que sempre ensinaram com toda paciência e maestria, e me incentivaram a seguir com o academicismo.

E também aos meus colegas de residência e amigos, por também estarem sempre ao meu lado.

Apoio Financeiro

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES, cujo apoio financeiro foi imprescindível para a execução deste projeto.

Resumo

LAMOUNIER, LA. **Diretriz clínica para investigação etiológica de perfuração do septo nasal: uma revisão integrativa.** 2023. 67f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

Introdução: As perfurações do septo nasal são alterações relativamente comuns na população geral e podem causar impacto significativo na qualidade de vida desses pacientes. Diversas causas estão relacionadas à perfuração septal, entre elas os traumatismos locais ou faciais, uso inalatório de cocaína, neoplasias, doenças infecciosas ou autoimunes. Diante da grande heterogeneidade etiológica das perfurações septais, assim como da prevalência dessas causas nas diferentes realidades locais, não existem protocolos bem estabelecidos de como se deve proceder a investigação etiológica das perfurações septais de modo hierarquizado.

Objetivos: Realizar revisão integrativa das principais condutas a serem tomadas na definição etiológica de um paciente com perfuração septal. A partir desta revisão, gerar uma diretriz clínica hierarquizada para orientar a investigação de perfurações septais, que se adapte à realidade no Brasil, para o diagnóstico preciso e precoce desta afecção.

Material e Métodos: Foi realizada revisão de artigos publicados entre 2000-2020 nos bancos de dados PubMed e EMBASE, disponíveis em português, espanhol ou inglês, utilizando as palavras-chave “nasal perforation”, “septal perforation” ou “nasal septal perforation”. Além disso, consensos relacionados ao diagnóstico específico de outras doenças citadas como causadoras de perfuração septal, como “paracoccidioidomycosis”, “syphilis”, “tuberculosis”, “mucocutaneous leishmaniasis”, “leprosy”, “lupus”, “eosinophilic granulomatosis with polyangiitis” e “histoplasmosis”, também foram rastreados no mesmo período e nas mesmas plataformas de dados. Os artigos duplicados, relatos de casos raros e os que não abordavam a investigação diagnóstica da perfuração septal foram excluídos da análise.

Resultados: Após triagem de 5451 artigos, 39 foram selecionados para análise. Dentre os artigos selecionados, 20 foram de revisão, seis estudos observacionais e 13 relatos de caso. Não foi encontrado nenhum estudo clínico randomizado ou estudos experimentais que analisaram a melhor conduta diagnóstica frente a casos de perfuração septal. Além disso, a maioria dos estudos foi realizado em países desenvolvidos, onde a epidemiologia e incidência de doenças relacionadas à perfuração septal são diferentes da realidade brasileira. Apesar do baixo nível de evidência científica, a maioria dos artigos reforça que alguns passos são importantes na investigação da perfuração septal: (1) a extensiva coleta de informações na anamnese e no exame físico para direcionamento da investigação; (2) a não necessidade de prosseguimento da investigação em pacientes com história prévia de trauma, cirurgia nasal ou uso inalatório de drogas; (3) a realização de biópsia como principal exame diagnóstico e (4) a necessidade de exames complementares específicos, em alguns casos, para elucidação diagnóstica correta e precoce.

Conclusões: A aquisição de informações pormenorizadas da história clínica e do exame físico adequado, em pacientes com perfuração septal, permite otimizar a realização de exames complementares na investigação etiológica da perfuração septal. A diretriz clínica proposta para avaliação etiológica da perfuração septal abrange cenários da realidade brasileira, e que necessita ser validada quanto à sua relação de custo-efetividade.

Palavras-chave: Perfuração do septo nasal. Etiologia. Diagnóstico. Diretriz. Protocolo. Revisão integrativa.

Abstract

LAMOUNIER, LA. **Clinical guideline for the etiological investigation of nasal septal perforation: an integrative review.** 2023. 67f. Dissertation (Master's Degree) - Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Ribeirão Preto. 2023.

Introduction: Nasal septum perforations are relatively common condition in the general population and can have a significant impact on quality of life. Several causes are related to septal perforation, including local or facial trauma, inhaled cocaine use, neoplasms, infectious, or autoimmune diseases. Due to the broad heterogeneity of septal perforations etiology, as well as the prevalence of these causes in different locations, there are no well-established protocols on how the etiologic investigation should be performed in a hierarchical manner. **Objectives:** The aim of this study is to perform an integrative review of the main conducts in the etiological investigation of patients with septal perforation. From this review, we aim to generate a practical clinical guideline, adapted to Brazilian reality, for accurate and early diagnosis. **Material and Methods:** We reviewed articles published between 2000-2020 in the PubMed and EMBASE databases, available in Portuguese, Spanish or English, containing the keywords "nasal perforation", "septal perforation" or "nasal septal perforation". In addition, we also searched consensus in the same period and on the same database platforms related to some specific diseases that can cause septal perforation, such as "paracoccidioidomycosis", "syphilis", "tuberculosis", "mucocutaneous leishmaniasis", "leprosy", "lupus", "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis" and "histoplasmosis". Duplicate articles, rare case reports, and those that did not focus on the diagnostic investigation of septal perforation were excluded from the analysis. **Results:** Initially, we found 5451 articles, but only 39 were selected for analysis. Of these, 20 were review articles, 13 case reports and 6 observational studies. There were no randomized clinical trials or experimental studies that analyzed the best diagnostic approach for nasal septal perforation. Moreover, most of the studies was conducted in developed countries, where the epidemiology and prevalence of septal perforation-related diseases are different from the Brazilian reality. Despite the low level of evidence, most of the articles reinforce that some steps are important in the septal perforation investigation: (1) the importance of a detailed medical history and physical examination to orient downstream investigation; (2) Patients with previous history of trauma, nasal surgery or inhalation drug abuse clearly related to the septum perforation no longer need further investigation, except in suspicion of other comorbidities; (3) the biopsy is the main and first diagnostic exam to be performed and (4) the some specific complementary exams are required to exclude/confirm certain diseases. **Conclusions:** A detailed medical history information and appropriate physical examination in patients with septal perforation can determine the best work up tests to be chosen in the etiologic investigation of this condition. This proposed clinical guideline for septal perforation etiologic evaluation, adapted to the Brazilian reality, still needs to be validated in relation to cost-effectiveness.

Key words: Nasal septal perforation. Etiology. Diagnosis. Guideline. Protocol. Integrative review

Lista de Figuras

Figura 1- Principais etiologias da perfuração septal	22
Figura 2: Diagrama PRISMA	34
Figura 3 - Fluxograma de investigação direcionada para investigação etiológica da perfuração septal, de acordo com as etiologias mais prováveis.....	51

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico do Lúpus Eritematoso sistêmico	27
Tabela 2 -	Artigos incluídos, relacionados à investigação etiológica das perfurações septais	35
Tabela 3 -	Principais sintomas sistêmicos associados às possíveis causas de perfuração septal	41
Tabela 4 -	Padrão histopatológico de possíveis causas de perfuração septal	44
Tabela 5 -	Principais exames complementares a serem solicitados para cada suspeita etiológica nas perfurações septais	47

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIDS-	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
anti-MPO-	anticorpos anti-mieloperoxidase
anti-PR3-	Anticitoplasma de neutrófilos 3
c-ANCA-	Anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão citoplasmático
CIE-	Contraímunoeletroforese
FAN-	Fator antinuclear
FTA-abs-	<i>Fluorescent treponemal antibody absorption test</i>
GEPA-	Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte
GMS-	Metenamina de prata de Grocott
GPA-	Granulomatose com Poliangeíte
HE-	Hematoxilina e Eosina
HIV-	Vírus da imunodeficiência humana
IFN-γ-	Interferon gama
LES-	Lúpus Eritematoso Sistêmico
<i>M. leprae-</i>	<i>Mycobacterium leprae</i>
MHA-TP-	Microhemaglutinação para <i>Treponema pallidum</i>
OMS-	Organização Mundial de Saúde
p-ANCA-	anticorpo anticitoplasma de neutrófilos padrão peri-nuclear
PAS-	Ácido periódico-Schiff
PCR-	Reação de polimerase em cadeia
PGL-1	Glicolípídeo-fenólico-1
PPD-	Teste cutâneo tuberculínico (<i>do inglês purified protein derivative</i>)
RSC-	Rinossinusite crônica
RSFla-	Rinossinusite fúngica invasiva aguda
VDRL-	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
1.1. Etiologias.....	21
2. OBJETIVOS.....	29
3. MATERIAL E MÉTODOS	31
3.1. Aspectos éticos	32
4. RESULTADOS.....	33
4.1. Passo 1: Definir a topografia da perfuração septal e repercussão local	37
4.2. Passo 2: Avaliar histórico de trauma local, cirurgia nasal prévia ou uso de drogas inalatórias.....	38
4.3. Passo 3: Avaliar a presença de sinais e sintomas sistêmicos, e de outras comorbidades	38
4.4. Passo 4: Avaliar a necessidade de se biopsiar os bordos da perfuração septal.....	41
4.5. Passo 5: Avaliar a necessidade de se realizar outros exames complementares específicos.....	44
4.6. Passo 6: Direcionar o adequado tratamento de acordo com a conclusão diagnóstica.....	48
5. DISCUSSÃO	49
6. CONCLUSÕES.....	52
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
8. ANEXO.....	58
9. APÊNDICE.....	63

1- Introdução

Perfuração do septo nasal é definida como perda de substrato estrutural de todas as camadas do septo nasal (mucosa, submucosa, pericôndrio/periósteo e cartilagem/osso), que leva à comunicação das cavidades nasais direita e esquerda. Apesar da escassez de dados sobre a prevalência da perfuração septal na população, estima-se que cerca de 1 a 2% das pessoas apresente esta alteração anatômica.¹

A mucosa, o pericôndrio e o periósteo são as camadas responsáveis pelo suprimento sanguíneo das estruturas avasculares do septo, como a cartilagem quadrangular, a lâmina perpendicular do etmoide e o vômer. Quando há alguma lesão bilateral e simétrica do mucopericôndrio ou do mucoperiostio, o septo nasal perde seu aporte sanguíneo, o que leva à isquemia e necrose da cartilagem ou do osso subjacente, resultando na perfuração septal.¹

A apresentação clínica dos pacientes com perfuração do septo nasal é extremamente variável, desde formas assintomáticas até condições com impacto significativo na qualidade de vida. A presença dos sintomas está diretamente relacionada a alterações da fisiologia nasal, com mudança do fluxo de ar ao redor da área acometida.² A presença dos sintomas está intimamente relacionada à localização e ao tamanho da perfuração no septo nasal. Cerca de 90% das perfurações envolve a porção mais anterior (área II de Cottle) do septo nasal, enquanto 10% delas estão localizadas em regiões posteriores ou superiores. Pacientes com perfuração septal nas regiões posteriores (áreas IV ou V) ou superiores (área III de Cottle) costumam apresentar menos sintomas que os pacientes com perfurações anteriores. Muitos desses pacientes com perfuração septal posterior, inclusive, são assintomáticos.³

A geração de turbilhonamento aéreo excessivo, por exemplo, faz com que haja maior força de cisalhamento em estruturas ao redor da perfuração, especialmente em seu bordo posterior, podendo levar a sangramentos e formação de crostas. Epistaxe é a principal queixa dos pacientes com perfuração septal, presente em mais de 50% dos casos.⁴ Tais microtraumas podem, inclusive, incrementar o processo inflamatório e aumentar o tamanho da perfuração septal. Perfurações menores e localizadas em regiões de alto fluxo, como nas regiões anteriores do septo nasal, também podem causar sibilância nasal, especialmente

durante a inspiração. Por outro lado, perfurações septais amplas em áreas responsáveis pela geração de pressão inspiratória positiva, como na região da válvula nasal interna, podem alterar a fluxo turbilhonar característico desta região para um fluxo aéreo laminar, e gerar a sensação de obstrução nasal paradoxal ou perda olfatória.³ Além disso, alguns podem experimentar ressecamento da mucosa nasal pelo hiperfluxo aéreo ou mesmo atrofia da mucosa. Por outro lado, perfurações septais nas regiões mais posteriores, mesmo as perfurações amplas, habitualmente não geram sintomas nos pacientes. De modo geral, cerca de 15% dos pacientes com perfuração septal são assintomáticos.^{3,4}

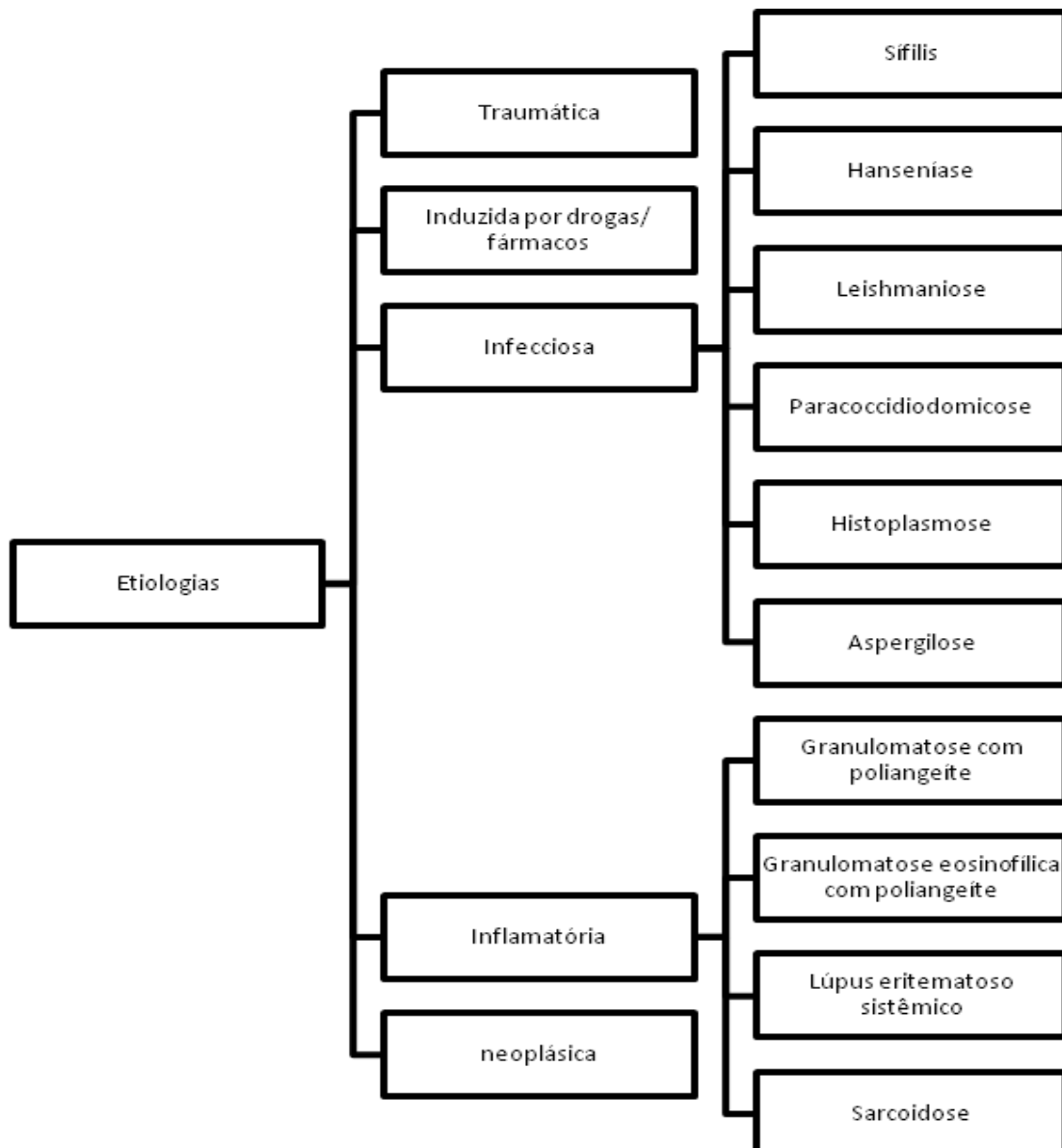
No entanto, a maioria dos pacientes com perfuração do septo nasal apresenta diminuição considerável na qualidade de vida. Quando avaliados por questionários específicos de qualidade de vida (*Sinonasal Outcome Test-22* ou *SNOT-22*), aqueles com perfuração do septo nasal apresentam diminuição significativa em todos os subdomínios, incluindo piores sintomas relacionados diretamente à função nasal, alterações do sono, disfunções psicológicas, otalgia e dor facial, em níveis semelhantes ou piores aos encontrados em pacientes com rinossinusite crônica (RSC).⁵

Ao contrário da perfuração septal congênita (CID Q30.3), que é uma malformação rara decorrente da não formação de parte ou de todo o septo nasal, as perfurações septais adquiridas não são simplesmente um diagnóstico (CID J34.8 - Outros transtornos de nariz e dos seios paranasais), mas sim a consequência de algum fator externo (traumatismo ou uso de cocaína), ou manifestação de alguma doença local ou mesmo sistêmica. Portanto, como a perfuração septal pode ser o sinal inicial de doenças de etiologias variadas e potencialmente graves⁶, essa condição requer minuciosa investigação médica global, passando por avaliação detalhada do histórico médico atual e pregresso, realização de exame físico completo e exames complementares, quando necessários. O diagnóstico é importante para o tratamento precoce e prevenção de outras possíveis complicações das doenças de base. E quando há a necessidade formal de correção desse defeito anatômico para melhoria dos sintomas, a correta identificação etiológica dessa consequência é fundamental. Diante da ampla variedade de causas, diferentes

métodos diagnósticos podem ser utilizados na propedêutica para cada situação etiológica desses pacientes.

1.1 Etiologias

As perfurações septais podem ser decorrentes de ampla variedade de etiologias, que incluem desde causa traumática, iatrogênica, uso de drogas ilícitas, medicamentos tópicos, irritantes químicos, doenças infecciosas, autoimunes, neoplásicas e condições idiopáticas. A Figura 1 sumariza os principais grupos etiológicos das perfurações septais. É notável que quase metade dos casos não apresente diagnóstico etiológico estabelecido, mesmo após abrangente investigação complementar, o que não descarta a necessidade de se excluírem doenças potencialmente graves ou causadores de sequelas deformantes.⁷

Figura 1- Principais etiologias da perfuração septal

As etiologias traumáticas da perfuração septal correspondem a cerca de 40% dos casos¹, 25% delas secundárias a alguma cirurgia nasal.⁸ A perfuração pode ser causada também por outros procedimentos como tamponamento nasal, cauterização do septo, ou pela passagem traumática de sondas, como as nasogástricas ou nasoentéricas. Perfurações traumáticas também podem ser causadas pelo próprio paciente (como a digitopressão), por trauma facial externo ou por corpo estranho nasal, causa comum em crianças, principalmente as baterias,

que são quimicamente erosivas à mucosa.⁹ Outra causa é o uso de drogas intranasais, como vasoconstrictores e corticoides intranasais³, ou até medicações sistêmicas.¹⁰ O uso de cocaína, causa comum de perfuração septal, vem sendo um problema cada vez mais crescente na nossa sociedade.¹¹ Cerca de 4,8% dos usuários de cocaína apresenta lesões destrutivas de linha média como complicação do uso crônico dessa droga.¹²

A etiologia neoplásica mais associada à perfuração septal é o linfoma nasossinusal de células T/NK. Neoplasia rara, responsável por cerca de 0,5% dos linfomas extranodais, é mais encontrada na Ásia e América Latina, e em até 40% dos pacientes pode levar à perfuração do septo nasal. Essa neoplasia tem prognóstico sombrio, com sobrevida média de apenas 6-25 meses, por isso seu diagnóstico deve ser o mais precoce possível. O diagnóstico é confirmado a partir do aspecto histopatológico da lesão, associado à avaliação imuno-histoquímica.¹³

Dentre as etiologias fúngicas, que estão intimamente ligadas à imunossupressão, estão as infecções causadas por *Histoplasma spp* e as infecções fúngicas invasivas, causadas principalmente por fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Mucor* e *Fusarium*.

A histoplasmose é uma micose sistêmica oportunista adquirida por exposição a pássaros, morcegos ou solo contaminado, e usualmente se manifesta em pacientes imunodeprimidos.¹⁴ A América Latina é uma área endêmica para o fungo *H. capsulatum var capsulatum*, com 70-90% dos casos de Histoplasmose relacionados à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A mucosa da via aérea superior é comumente envolvida nos casos de Histoplasmose disseminada, que também pode envolver diversos outros tecidos. O diagnóstico confirmatório é feito a partir da positividade de mais de um dos seguintes exames: padrão histopatológico com coloração, cultura, PCR (reação de polimerase em cadeia) e/ou sorologia.¹⁵

Já a rinosinusite fúngica invasiva aguda (RSFla) é uma doença causada por fungos do gênero *Aspergillus* ou da classe dos zigomicetos (ex: *Mucor*, *Absidia*) ou sordariomicetos (ex: *Fusarium*), altamente agressiva e geralmente rapidamente progressiva, com invasão tecidual e vascular importante e mortalidade de cerca de 40 a 50%.¹⁶ As RSFla estão relacionadas ao imunocomprometimento, seja ele por

neoplasias hematológicas, diabetes ou corticoterapia crônica, e seu diagnóstico é feito a partir do aspecto histopatológico da lesão, cultura e/ou determinação de antígenos específicos fúngicos (ex: galactomanana).¹⁷

Ainda dentro das infecções fúngicas, tem-se a Paracoccidioidomicose, causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, doença sistêmica disseminada, endêmica da América Latina, associada a atividades rurais e de agricultura, e no Brasil primeira causa de mortalidade entre as micoses sistêmicas em pacientes imunocompetentes. Ela pode se apresentar sob a forma aguda/subaguda ou forma crônica. Geralmente, o acometimento da mucosa ocorre na forma crônica, em adultos do sexo masculino entre 30 e 50 anos, e cerca de 70% dos indivíduos apresenta acometimento de via aérea superior, especialmente da cavidade oral (50%) e laringe. A suspeição diagnóstica, após história clínica e exame físico sugestivos, deve ser confirmada com a identificação do agente causador no tecido, seja pela cultura, pelo micológico direto ou pelo exame histopatológico. Exames sorológicos também podem auxiliar no diagnóstico e seguimento da resposta ao tratamento.¹⁸

A hanseníase é uma doença endêmica em mais de 15 países. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que mais de 16 milhões de casos tenham sido notificados nos últimos 20 anos, e os três países com a maior incidência de novos casos são a Índia, Indonésia e o Brasil. A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (M. leprae), que pode se apresentar em formas paucibacilares ou multibacilares. A doença pode afetar pele, nervos e mucosas, incluindo o trato respiratório superior. O diagnóstico é feito a partir da história clínica e confirmada com identificação do bacilo no exame histopatológico, PCR ou sorologia.¹⁹

A Leishmaniose é uma doença parasitária, causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*, e transmitida pela fêmea do mosquito do gênero *Lutzomyia*.²⁰ A doença pode se manifestar sob três espectros: forma cutânea, mucocutânea ou visceral, a depender do agente causador e do estado imunológico do paciente.²¹ Até 90% dos casos de Leishmaniose são encontrados no Brasil, Peru e na Bolívia. A forma mais comumente associada à perfuração septal é a forma mucocutânea.²² Essa é uma infecção crônica e altamente destrutiva, que se não diagnosticada

precocemente, pode levar a alterações deformantes, ou que sejam potencialmente fatais.²⁰ O diagnóstico confirmatório é feito a partir de exame histopatológico, cultura ou PCR.²¹

A sífilis é uma infecção bacteriana causada pelo *Treponema pallidum* que pode ter manifestações distintas e inespecíficas em três diferentes estágios, denominados sífilis primária, secundária e terciária. A mucosa nasal pode ser afetada em qualquer um dos três estágios da doença. O diagnóstico é feito a partir de história clínica, exame físico, presença do agente e por testes sorológicos treponêmicos ou não treponêmicos.¹

A tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch, é a principal causa de mortalidade no mundo entre as doenças infectocontagiosas, correspondendo a 16% dos casos em 2017.²³ Apesar de quase 80% dos pacientes terem a doença na sua forma pulmonar, 20 a 40% dos pacientes podem apresentar a forma extrapulmonar, sendo a nasal uma delas. O diagnóstico confirmatório pode ser feito por exame histopatológico, cultura ou PCR.¹

Dentre as etiologias autoimunes, a Granulomatose com Poliangeíte (GPA), anteriormente conhecida como Granulomatose de Wegener, é uma vasculite primária, que envolve pequenos vasos, e pode acometer as vias aéreas superior e inferior, assim como o sistema renal. Dentre as doenças autoimunes, a GPA parece ser a mais relacionada à perfuração septal, com cerca de 60 a 90% dos pacientes apresentando sintomas nasais, e até 33% evoluindo com perfuração septal e nariz em sela ao exame físico.¹ O diagnóstico é feito a partir da presença de dois ou mais dos seguintes critérios criados pela Academia Americana de Reumatologia:

- Inflamação nasal ou oral;
- Radiografia de tórax mostrando nódulos, cavitações ou infiltrado pulmonar fixo;
- Sedimento urinário com hematúria;
- Presença de granulomas em vasos ou no espaço perivascular.²⁴

A Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA), previamente conhecida como Síndrome de Churg-Strauss, é uma vasculite sistêmica de pequenos e médios vasos, caracterizada por eosinofilia periférica, asma e RSC.

Apesar de mais de 80% relatarem sintomas nasossinusais, a doença evolui mais comumente com rinite ou polipose nasal. Segundo a Academia Americana de Reumatologia, para o diagnóstico da GEPA são necessários quatro dos seguintes critérios:

- Asma;
- Eosinofilia maior que 10% no sangue periférico;
- Rinossinusite;
- Infiltrado pulmonar não fixo;
- Histologia mostrando vasculite com eosinofilia extravascular;
- mononeurite multiplex ou polineuropatia.²⁵

A Sarcoidose é uma granulomatose multissistêmica crônica que pode envolver pele e mucosas, mas comumente leva a alterações pulmonares. O diagnóstico é baseado na história clínica com resultado radiológico e, principalmente, histopatológico compatível.¹

O Lúpus Eritematoso sistêmico (LES) é a doença autoimune mais prevalente no mundo que pode afetar diversos sistemas e órgãos, como pele e anexos, articulações e sistema hematopoiético, e a mucosa da via aérea superior está acometida em cerca de 9-18% dos pacientes¹, e a presença de lesão nasal está diretamente relacionada com a atividade da doença.²⁶ O diagnóstico é feito a partir da presença de quatro dos critérios clínico-laboratoriais mostrados na Tabela 1, sendo a presença de ulcerações de mucosa oral, nasal e laríngea, um desses critérios.²⁷

Tabela 1 - Critérios do Colégio Americano de Reumatologia para diagnóstico do Lúpus Eritematoso sistêmico²⁷

Critérios	Definição
Rash Malar	Presença de eritema plano ou elevado em região malar
Rash Discoide	Manchas eritematosas elevadas ou cicatrizes atróficas
Fotossensibilidade	Rash como reação à exposição solar
Úlceras orais ou nasais	Úlcerações dolorosas vista ao exame físico
Artrite	Artrite não erosiva de ≥ 2 articulações periféricas caracterizada por edema e artralgia
Serosites	Pleurite: dor pleurítica típica, derrame ou atrito pleural Pericardite: dor pericárdica típica, efusão ou atrito pericárdico, ou alteração eletrocardiográfica compatível com pericardite
Renal	Proteinúria persistente >5 g/dl
Neurológico	Presença de cilindros hemáticos, granulares, tubulares ou mistos Convulsão, psicose
Hematológico	Anemia hemolítica Leucopenia <4000 /mm em ≥ 2 ocasiões Linfopenia < 1500 /mm em ≥ 2 ocasiões Trombocitopenia <100.000 /mm
Alteração imunológica	Anticorpo anti-DNA positivo Anticorpo anti-Smith positivo Positividade de anticorpos antifosfolípides Fator antinúcleo (FAN) positivo

Diante da grande heterogeneidade etiológica das perfurações septais, a incidência dessas causas também apresenta grande variabilidade geográfica. Além da escassez de dados a respeito da investigação das perfurações septais, os poucos estudos e protocolos existentes são originários de regiões onde a realidade epidemiológica é distinta do Brasil, cuja incidência de doenças infectocontagiosas nas perfurações septais é certamente maior e mais significativa. Além disso, como os processos diagnósticos dessas etiologias envolvem, muitas vezes, amostras biológicas distintas, exames específicos e de custo elevado, é imprescindível que haja um fluxograma ou orientação de como devem ser diagnosticados tais casos, de maneira hierarquizada e direcionada, para que a investigação se torne custo-efetiva.

Portanto, neste estudo objetivou-se realizar uma revisão integrativa da literatura das principais etiologias de perfuração do septo nasal no Brasil, bem como

criar uma diretriz clínica para avaliação diagnóstica etiológica desses casos. A criação de um protocolo sistematizado e custo-efetivo para o diagnóstico etiológico precoce das perfurações do septo nasal será de suma importância para as equipes que lidam com tal afecção, e em especial para esses pacientes.

2. Objetivos

Foram objetivos do presente estudo:

1. Realizar uma revisão integrativa da literatura para avaliar as evidências de recomendação dos diferentes métodos de investigação das etiologias mais comuns da perfuração do septo nasal.
2. Propor uma diretriz clínica de avaliação e propedêutica das perfurações do septo nasal, adequada à realidade brasileira.

3. Material e Métodos

3.1 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), Parecer nº 4.102363 (Anexo).

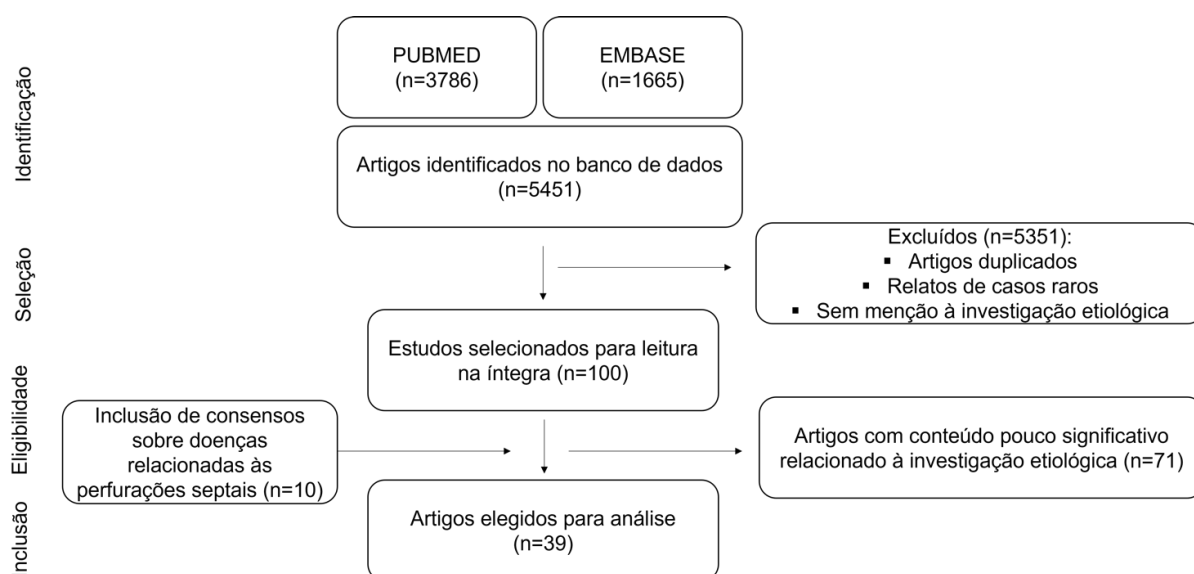
Para responder os questionamentos e propor a diretriz clínica, foram revisados os artigos publicados entre 2000-2020 contidos nos bancos de dados da PubMed e EMBASE, disponíveis em português, espanhol ou inglês. A pesquisa inicial dos artigos foi feita a partir das seguintes palavras-chaves: “nasal septal perforation”, “nasal perforation” e “septal perforation” em qualquer parte do texto publicado. Foram considerados apenas os artigos que se enquadram nos seguintes tipos: *Case Report*, *Clinical study*, *Clinical Trial*, *Comparative Study*, *Controlled Clinical Trial*, *Guideline Review*. Foram excluídos os artigos duplicados, os que não abordavam sobre a investigação diagnóstica da perfuração do septo nasal e os relatos de casos raros. Além disso, consensos relacionados ao diagnóstico específico de outras doenças citadas como causadoras de perfuração septal também foram rastreados no mesmo período na plataforma de dados do PubMed. As palavras-chave procuradas foram: “paracoccidioidomycosis”, “syphilis”, “tuberculosis”, “mucocutaneous leishmaniasis”, “leprosy”, “lupus”, “eosinophilic granulomatosis with polyangiitis” e “histoplasmosis”, associadas ao termo “diagnosis”.

Dentre os artigos selecionados foram observados o grau de evidência de cada estudo, o país de origem, se houve algum grau de recomendação para utilização de determinado método diagnóstico para elucidação etiológica da perfuração septal, e se houve sistematização da sequência de investigação e potenciais desfechos de cada medida, como acurácia, sensibilidade e especificidade. Seis principais pontos de tomada de decisão foram analisados, de modo a orientar a tomada de decisão em cada ponto, de modo sistematizado e hierarquizado.

4. Resultados

Nas duas bases de dados, foram encontrados 5451 artigos. Após a seleção pelo título e resumo, foram excluídos os artigos duplicados, os que não abordavam sobre a investigação etiológica da perfuração septal e os relatos de casos raros. A maioria dos artigos excluídos tratava sobre técnicas de fechamento da perfuração septal ou era de relatos de casos. Em uma segunda triagem, 100 artigos foram lidos na íntegra. Desses, 71 foram excluídos por não apresentarem conteúdo significativo relacionado à investigação etiológica da perfuração septal. Após a leitura dos 29 artigos, observou-se que havia informações insuficientes sobre algumas doenças específicas que podem cursar com perfuração septal. Portanto, após busca na base de dados da PUBMED, foram incluídos dez consensos, dois sobre paracoccidiodomicose, um sobre sífilis, um sobre tuberculose, um sobre leishmaniose, dois sobre hanseníase, um sobre histoplasmose, um sobre GEPA e LES. Ao final, 39 artigos serviram de base para a revisão crítica e elaboração da diretriz clínica, conforme demonstrado no diagrama PRISMA (Figura 2).

Figura 2: Diagrama PRISMA



Os 39 artigos selecionados para análise se enquadraram no nível de evidência científica 4 (evidência a partir de diretrizes desenvolvidas por meio de

revisões sistemáticas), ou 5 (evidência a partir de estudos descritivos ou qualitativos). Vinte eram artigos de revisão (nível 4 de evidência), treze relatos ou série de casos (nível de evidência 5), e seis estudos observacionais (nível 4 de evidência), sendo que desses, cinco eram retrospectivos. Treze dos artigos foram produzidos em países europeus, onze na América do Norte, quatro na América do Sul e América Central, três em países do oriente médio e oito em países asiáticos. Portanto, a maioria, foi desenvolvida em países desenvolvidos. Todos os artigos utilizados estão pormenorizados na Tabela 3.

Tabela 2 - Artigos incluídos, relacionados à investigação etiológica das perfurações septais

Procedência	Título	Tipo de estudo	Ano	País de publicação	Nível de evidência
Pubmed	Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment	Review	2018	Espanha	4
Pubmed	A computational fluid dynamics analysis of the effects of size and shape of anterior nasal septal perforations	Estudo observacional	2019	Estados Unidos	4
Pubmed	Nasal septal ulceration	Review	2014	Índia	4
Pubmed	Pathophysiology and progression of nasal septal perforation	Review	2007	Estados Unidos	4
Embase	Sino-Nasal Outcome Test-22 quality-of-life patterns in patients presenting with nasal septal perforation	Estudo observacional	2018	Reino Unido	4
Pubmed	Categorizing nasal septal perforations of occupational origin as cases of corrosive rhinitis	Review	2007	Canadá	4
Pubmed	The investigation of nasal septal perforations and ulcers	Review	2001	Reino Unido	4
Pubmed	Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations	Review	2004	Estados Unidos	4
Pubmed	Nasal septal perforation in children: Presentation, etiology, and management	Estudo observacional	2017	Estados Unidos	4
Embase	Nasal septal perforation secondary to systemic bevacizumab	Relato de caso	2017	Estados Unidos	5
Pubmed	Cocaine-induced midline destructive lesions mimicking ENT-limited Wegener's granulomatosis	Relato de caso	2008	Reino Unido	5
pubmed	Progressive midfacial bone erosion and necrosis: case report and differential diagnosis	Relato de caso	2014	Itália	5
Pubmed	Deceptive nasal NK/T-cell lymphoma	Relato de caso	2017	Índia	5
Pubmed	Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis	Review	2017	Estados Unidos	4
Pubmed	Perforation of the nasal septum as the first sign of histoplasmosis associated with AIDS and review of published literature	Relato de caso	2013	Colômbia	5

continua

conclusão

Procedência	Título	Tipo de estudo	Ano	País de publicação	Nível de evidência
Embase	Saddle Nose Deformity in an Immunosuppressed Patient	Relato de caso	2019	Estados Unidos	5
Pubmed	A Rare Case of Nasal Septal Perforation Due to <i>Purpureocillium lilacinum</i> : Case Report and Review	Relato de caso	2013	Índia	5
Pubmed	Paracoccidioidomycosis	Review	2012	Brasil	4
Pubmed	<i>Mycobacterium leprae</i> : Pathogenesis, diagnosis, and treatment options	Review	2020	Emirados Árabes	4
Pubmed	Mucocutaneous leishmaniasis masquerading as Wegener granulomatosis	Relato de caso	2010	Estados Unidos	5
Embase	Mucocutaneous Leishmaniasis: an imported illness with ENT repercussions	Relato de caso	2009	Espanha	5
Pubmed	Mucocutaneous leishmaniasis: case report and literature review of a rare endonasal infection	Relato de caso	2020	Alemanha	5
Pubmed	A systemic review on tuberculosis	Review	2020	Índia	4
Pubmed	The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: A systematic review	Review	2020	Reino Unido	4
Pubmed	Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	Review	2019	Japão	4
Pubmed	The spectrum of nasal involvement in systemic lupus erythematosus and its association with the disease activity	Estudo observacional	2016	Malásia	4
Pubmed	Systemic Lupus Erythematosus	Review	2020	Estados Unidos	4
Pubmed	Differentiation of Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions from ANCA-Associated Vasculitis	Estudo observacional	2018	Irã	4
Pubmed	Non-Hodgkin's lymphoma of the sino-nasal tract in children	Review	2010	Rússia	4
Pubmed	Paracoccidioidomycosis	Review	2008	Brasil	4
Pubmed	Paranasal sinus computed tomography findings in patients treated for lepromatous leprosy.	Estudo observacional	2007	Turquia	4
Embase	Saddle nose deformity and septal perforation in granulomatosis with polyangiitis	Review	2018	Alemanha	4
Pubmed	Diagnosing and treating nasal septal perforations	Review	2005	Estados Unidos	4
Pubmed	Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment	Review	2013	México	4
Pubmed	Eight cases of nasal tuberculosis	Série de casos	2007	Coréia	5
Pubmed	Syphilis	Review	2017	Reino Unido	4
Pubmed	Presentation and initial assessment of ENT problems in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's)	Série de casos	2014	Reino Unido	5
Pubmed	Diagnosis of leishmaniasis	Review	2010	Espanha	4
Pubmed	Primary nasal tuberculosis presenting with septal perforation	Relato de caso	2007	Taiwan	4

Não foi encontrado nenhum artigo com nível de evidência 1 ou 2, que expusesse a melhor conduta diagnóstica frente à perfuração septal. Em um dos estudos, Diamantopoulos e Jones⁷ fizeram uma análise observacional sobre a positividade das biópsias no auxílio do diagnóstico etiológico. Entretanto, o estudo foi realizado no Reino Unido, onde algumas doenças infectocontagiosas não possuem prevalência significativa e que poderiam ser diagnosticadas ao exame histopatológico.

Como todos os artigos selecionados apresentavam baixo nível de evidência científica, e a minoria era de países em desenvolvimento como o Brasil, optou-se por fazer uma revisão integrativa da literatura, baseada em seis principais desfechos, de modo a orientar a tomada de decisão em cada ponto, de maneira sistematizada e hierarquizada.

4.1 Passo 1: Definir a topografia da perfuração septal e repercussão local

Como a maioria das perfurações septais ocorre na área septal II de Cottle, a rinoscopia anterior é o método indicado para o diagnóstico dessa alteração, sendo necessário um simples espéculo nasal e uma adequada fonte externa de luz. Com tais instrumentos e, eventualmente, auxílio de pequenas régua, é possível avaliar seu tamanho, localização e determinação do aspecto de suas bordas, cujas medidas são de baixo custo e altamente eficazes.³ Em situações em que há a presença de sinéquias, desvios septais, tecido de granulação, suspeita de outras alterações nasossinusais, ou mesmo de perfurações septais mais posteriores, o uso de endoscópios nasais são fundamentais para melhor investigação.

Os pacientes também devem ser avaliados quanto à presença das principais queixas nasossinusais relacionadas à perfuração septal, usualmente epistaxe, formação de crostas, obstrução nasal, dor e sibilância nasal.⁸ Os pacientes devem ser questionados sobre alguma outra queixa relacionada à alteração nasal e o impacto dessas queixas na qualidade de vida dos mesmos. O questionário de qualidade de vida *Sinonasal Outcome Test* ou SNOT-22 foi aplicado em um estudo e mostrou que os pacientes com perfuração septal sofrem impacto negativo em sua qualidade de vida, inclusive com valores semelhantes àqueles com RSC.⁵

4.2 Passo 2: Avaliar histórico de trauma local, cirurgia nasal prévia ou uso de drogas inalatórias

Os pacientes com perfuração septal decorrente dessas causas são assintomáticos ou apresentam apenas sintomas locais. Portanto, se é estabelecida a causalidade da perfuração septal após um evento traumático, cirúrgico ou devido ao uso de cocaína, não existe necessidade de prosseguir a investigação com biópsia ou exames complementares.³ Quando o paciente nega o uso de cocaína, mas que apresenta alto índice de suspeição, a dosagem de um metabólito da cocaína (benzoilecgonina) na urina, no plasma ou nos cabelos pode ser útil. A dosagem de benzoilecgonina pode ficar positiva entre poucos dias até duas semanas após seu uso, dependendo do grau de consumo e do material biológico coletado.²⁸

4.3 Passo 3: Avaliar a presença de sinais e sintomas sistêmicos, e de outras comorbidades

Considerando que muitas doenças sistêmicas podem levar à perfuração septal, é imprescindível questionar e investigar a presença de sinais e sintomas extranasais.¹ Além disso, algumas infecções acometem majoritariamente pacientes com algum tipo de imunossupressão, como por exemplo diabetes, infecção pelo HIV, em tratamento para neoplasias hematológicas ou para doenças autoimunes.

Uma das principais causas a ser excluída é a neoplásica. Apesar de a maioria das neoplasias cursar com lesões exofíticas ou massas, alguns tumores podem causar perfuração septal. Dentre eles, os mais comuns são os linfomas. O linfoma nasossinusal de células T/NK pode envolver também outros sítios como a nasofaringe, amígdalas, base da língua e linfonodos (50% dos pacientes têm acometimento linfonodal). Além disso, até 20% dos pacientes podem apresentar os clássicos “sintomas B”: perda superior a 10% do seu peso corporal em seis meses, febre e sudorese noturna.²⁹ Outra causa que precisa ser diagnosticada com mais rapidez é a RSFla que, habitualmente, acomete imunossuprimidos, cursando com poucos sintomas ou até mesmo ser assintomática. Em geral, nos estágios iniciais, os sintomas são leves e ao exame físico, tipicamente há sinais de palidez ou necrose de mucosa nasal, podendo evoluir até com necrose de face e estruturas adjacentes.

Na suspeita da doença, o exame histopatológico é fundamental para se confirmar o diagnóstico, ao demonstrar elementos fúngicos invadindo o estroma mucoso.¹⁶

Já a Histoplasmose disseminada, uma micose sistêmica oportunista, classificada como indicadora de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)¹⁵, pode também envolver pulmões, glândulas adrenais, tecido gastrointestinal, sistema nervoso central e retículo-endotelial, e levar a sintomas como tosse, febre, perda de peso, adenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, astenia e sudorese noturna.¹⁴

Na Paracoccidioidomicose, além das lesões de mucosa ou face, febre, anorexia e perda de peso, 80 a 90% dos pacientes apresentam acometimento pulmonar associado, com sintomas como tosse produtiva, dispneia, dor torácica e hemoptise.³⁰

Na Hanseníase, o quadro clínico vai depender, tanto da quantidade de bacilos quanto do estado imunológico do paciente. Além de alterações da via aérea superior com lesões de mucosa, o paciente também pode apresentar lesões de pele, como manchas hipocrômicas ou hiperemiadas, nódulos subcutâneos, adenomegalia e espessamento e/ou alterações de sensibilidade térmica, tátil e sensitiva de nervos periféricos.³¹

Na Leishmaniose, como dito anteriormente, a forma mais comumente associada à perfuração septal é a forma mucocutânea, e até 20% dos pacientes que tiveram Leishmaniose cutânea evoluíram para a forma mucocutânea, com lesões destrutivas nasais, orais e laríngeas. Portanto, o paciente pode apresentar uma cicatriz de lesão cutânea prévia. Além disso, outros sintomas que podem estar associados são adenomegalia e perda de peso.²¹

A sífilis pode provocar manifestações distintas e inespecíficas em três diferentes estágios. A lesão mais clássica dessa afecção, geralmente na fase primária, é uma úlcera genital ou oral indolor. Na sífilis secundária, o paciente pode apresentar sintomas nasais inespecíficos, semelhantes à rinite, e na terciária, as lesões destrutivas de linha média. Alguns pacientes podem não apresentar sintoma nenhum e evoluírem apenas com a lesão destrutiva, tanto de septo nasal quanto de palato duro.¹

Os sítios mais comumente afetados na tuberculose extrapulmonar são os linfonodos, mas há descrição de envolvimento neural, pleural, sinovial, abdominal e geniturinário, além de associação com a forma pulmonar. Então, além de lesão nasal, o paciente pode manifestar sintomas como adenomegalia, febre, sudorese, perda de peso, tosse produtiva, hemoptise, dispneia, hematúria, dor, edema articular e até quadro de meningite.²³

Entre as doenças autoimunes, a GPA é a mais relacionada à perfuração septal, 33% dos pacientes podem apresentar perfuração septal e nariz em sela ao exame físico.¹ Até 25% dos pacientes têm apenas sintomas nasais, mas quando há acometimento pulmonar ou renal o paciente pode apresentar sintomas como tosse, hemoptise e hematúria.³²

Na GEPA, o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos como astenia, febre e perda de peso, mas pode manifestar quadro pulmonar semelhante à asma, com broncoespasmos frequentes, lesões de pele e alterações motoras ou sensoriais de nervos periféricos.²⁵

A sarcoidose também tem como acometimento principal o pulmonar e pode levar a sintomas inespecíficos como tosse, adenomegalia hilar, astenia e lesões cutâneas.¹ Já o LES pode apresentar sintomas inespecíficos com alteração de pele como *rash* e alopecia, sinovite articular, úlceras de mucosa e alterações neurológicas centrais ou de nervos periféricos.²⁷

Diante dos diversos diagnósticos de base, que podem levar à perfuração septal, além de uma anamnese detalhada, deve se fazer avaliação bem-feita de toda a região da cabeça e pescoço⁸, de linfonodo, de pele e anexos. Além do exame físico, a videonasolaringoscopia ajuda a avaliar cuidadosamente toda a cavidade nasal³³, bem como as características da perfuração, e se existem outras alterações ou lesões nasossinusais, faríngeas ou laríngeas.

A Tabela 3 sumariza os principais e mais prevalentes sinais e sintomas encontrados em pacientes que apresentam perfuração septal secundária decorrente de uma doença de base.

Tabela 3 - Principais sintomas sistêmicos associados às possíveis causas de perfuração septal

	Febre e perda de peso	Lesão de pele, mucosas e/ou linfonodos	Alteração de sensibilidade	Sintomas pulmonares	Sintomas urinários
Linfoma	X	X			
Histoplasmose	X	X		X	
Hanseníase		X	X		
Leishmaniose		X			
Pbmicose	X	X		X	
Sífilis	X	X			
Tuberculose	X	X		X	X
GPA				X	X
GEPA	X	X	X	X	X
LES		X	X		X
Sarcoidose				X	

4.4 Passo 4: Avaliar a necessidade de se biopsiar os bordos da perfuração septal

Alguns autores defendem que a biópsia tem valor limitado na investigação da perfuração septal de origem autoimune. Em uma casuística de 65 pacientes que foram biopsiados, 63 não otiveram nenhum diagnóstico firmado após o exame histopatológico, incluindo pacientes que sabidamente tinham vasculite autoimune. A biópsia se mostrou mais importante em casos em que havia suspeição de neoplasia.⁷ A maioria dos artigos que advogam contra a biópsia foi realizada em lugares em que as doenças infectocontagiosas não apresentam alta prevalência, portanto excluir essas etiologias não pareceu ser um passo importante, o que não condiz com a realidade do Brasil, que é um país endêmico para diversas doenças infecciosas diretamente relacionadas com o aparecimento da perfuração do septo nasal. O histopatológico, por exemplo, é o exame confirmatório de uma RSFla, com 76% de sensibilidade diagnóstica nos casos de Paracoccidioidomicose e 50% na Hanseníase, sendo uma ferramenta confiável e barata para o diagnóstico de Tuberculose.²⁵ Além disso, o Linfoma de células T/NK, neoplasia com incidência importante em países da Ásia e América Latina, tem seu diagnóstico feito a partir do

exame histopatológico e imuno-histoquímica.²³ A avaliação histopatológica do linfoma nasossinusal de células T/NK, por exemplo, mostra um padrão necrótico com angioinvasão e células linfoides atípicas de tamanhos variados; já com a imuno-histoquímica mostra positividade de CD2, CD3 e CD56.¹³

Na infecção fúngica, tanto por *Aspergillus* e *Fusarium* quanto pelo *Histoplasma spp.* A avaliação histopatológica com coloração de Hematoxilina e Eosina (HE) pode identificar tecido de granulação constituído por vasos sanguíneos com células inflamatórias crônicas compostas por linfócitos, macrófagos e algumas células gigantes do tipo corpo estranho. A coloração de ácido periódico-Schiff (PAS), assim como a coloração de Metenamina de prata de Grocott (GMS), normalmente mostra hifas fúngicas filamentosas dentro das células gigantes e extracelularmente. A avaliação histopatológica associada a colorações específicas é mais útil que a cultura. Quando analisadas em conjunto, a cultura e avaliação histopatológica apresentam especificidade e sensibilidade maiores do que quando utilizadas isoladamente.¹⁴

Para o diagnóstico de Hanseníase, o quadro clínico típico e a presença do bacilo ao histopatológico com colorações específicas demonstra sensibilidade de cerca de 97%. O padrão histopatológico à HE é de infiltrado inflamatório com predomínio de macrófagos espumosos, raros linfócitos e plasmócitos, sendo possível a visualização do bacilo pela coloração de Ziehl-Neelsen e Fite-Faraco.³⁴

O padrão histopatológico da lesão da Leishmaniose, à coloração de HE, é de infiltrado inflamatório polimorfo, com predominância de linfócitos, neutrófilos e macrófagos preenchidos com a forma amastigota³, porém se a quantidade de parasitas é pequena, sua visualização é difícil e pode ser confundida com outros microrganismos como o *Histoplasma*.¹⁵ Portanto, em alguns casos, outro exame confirmatório pode ser necessário.

O padrão-ouro para o diagnóstico da Paracoccidioidomicose é a identificação do fungo, que pode ser feito no exame a fresco com KOH, cultura ou pelo padrão histopatológico com a coloração de PAS e GM, sendo esse último o mais comum e prático usado atualmente. No histopatológico observa-se infiltrado inflamatório inespecífico, mas também granuloma paracoccidióide, com células epitelioides e gigantócitos, com o fungo identificado pelas colorações específicas.³⁰

Na Tuberculose, a biópsia, frequentemente, mostra granuloma caseoso e células gigantes do tipo Langerhans³⁵, mas a sensibilidade do histopatológico isolado é de apenas 40%. Porém, a presença de bacilos pela coloração de Ziehl-Neelsen em um paciente com lesões, é um método confiável, reproduzível, útil e com bom custo-benefício para a detecção precoce da doença.²³

Na Sífilis, o padrão histopatológico ajuda pouco, mostra apenas infiltrado inflamatório rico em plasmócitos e linfócitos. Mas espiroqueta pode ser visualizada com a coloração de Warthin-Starry e à imuno-histoquímica.³⁶

Apesar de o exame histopatológico ser um dos critérios diagnósticos da GPA, apenas em 25-57% dos casos a biópsia é compatível com o diagnóstico, por esses motivos, alguns autores defendem que esse exame não é o maior auxiliar no diagnóstico dessa etiologia.³⁷ Apesar de não confirmar o diagnóstico com frequência, a biópsia tem valor preditivo positivo alto e pode auxiliar na exclusão de outras possíveis causas que cursam com destruição de linha média.⁷ Quando presente, a alteração típica da doença ao histopatológico é a presença de granulomas em pequenos e médios vasos ou no espaço perivascular³

O padrão histopatológico na GEPA também é um critério diagnóstico da doença e, geralmente, se apresenta como granulomas de pequenos e médios vasos e no espaço perivascular, com eosinofilia proeminente.³

Já no LES, a histopatologia mostra degeneração da camada basal, necrose fibrinoide e infiltrado perivascular. Essas alterações inespecíficas auxiliam pouco no diagnóstico, que é feito a partir da presença de alguns critérios clínicos e laboratoriais.²⁷

Por fim, o padrão histopatológico da Sarcoidose, que é um dos critérios diagnósticos da doença, mostra nódulos submucosos compatíveis com granuloma não caseoso, com área central de células epitelioides, cercadas por linfócitos e fibroblastos, cujas alterações fazem parte do critério diagnóstico desta doença.³

Considerando as principais causas identificáveis de perfuração septal e a epidemiologia no Brasil, muitas delas, diagnosticadas por meio de avaliação histopatológica (Tabela 4), julga-se que a biópsia é sim importante na avaliação e diagnóstico dos pacientes com perfuração septal.

Tabela 4 - Padrão histopatológico de possíveis causas de perfuração septal

Doença	Padrão histopatológico
Linfoma	Padrão necrótico com angioinvasão e células linfóides atípicas de tamanhos variados
Histoplasmose	Tecido de granulação com vasos sanguíneos com linfócitos, macrófagos e poucas células gigantes do tipo corpo estranho Presença do fungo no GMS E PAS *além de diferença na forma dos fungos, a Histoplasmose não apresenta angioinvasão
Hanseníase	Infiltrado inflamatório com predomínio de macrófagos espumosos Presença do bacilo na coloração de Ziehl-Nilseen e Fite-Faraco
Leishmaniose	Infiltrado inflamatório polimorfo Macrófagos preenchidos com a forma amastigota na coloração HE
Pbmicose	Granuloma paracoccidídeo, células epitelioides e gigantócitos O fungo pode ser identificado na colocação de GMS
Sífilis	Infiltrado inflamatório rico em plasmócitos e linfócitos Visualização da espiroqueta na coloração de Warthin-Starry e Imuno-histoquímica
Tuberculose	Granuloma caseoso e células gigantes tipo Langerhans Presença do bacilo na coloração de Ziehl-Nilseen
GPA	Granulomas em pequenos e médios vasos ou no espaço perivascular
GEPA	Granuloma em pequenos e médios vasos e no espaço perivascular com eosinofilia proeminente
LES	Degeneração da camada basal, necrose fibrinoide e infiltrado perivascular
Sarcoidose	Granuloma não caseoso com área central de células linfóides atípicas de tamanhos variados

GMS= Metenamina de prata de Grocott; **PAS**= ácido periódico-Schiff; **GPA**= Granulomatose com Poliangeíte; **GEPA**= Granulomatose eosinofílica com Polieangeíte; **LES**= Lúpus Eritematoso sistêmico.

4.5 Passo 5: Avaliar a necessidade de se realizar outros exames complementares específicos

Em alguns casos, apesar de ser importante para o diagnóstico, apenas o exame histopatológico pode não ser suficiente na elucidação etiológica da perfuração. Por esse motivo, muitas vezes, outros exames complementares são necessários.⁷ No diagnóstico da causa neoplásica e na sarcoidose, a biópsia, em um quadro compatível, é suficiente para o diagnóstico. Dentre as causas fúngicas, o exame histopatológico associado à cultura é considerado técnica padrão-ouro para seu diagnóstico. Outras formas de diagnosticar a histoplasmose são por meio da

presença do antígeno (com boa sensibilidade, mas baixa especificidade), além de sorologia e PCR, ambos com baixa sensibilidade.¹⁴

Na Paracoccidioidomicose, complementares à biópsia e cultura, podem ser realizadas titulações sorológicas anti-Paracoccidioides brasiliensis/*Paracoccidioideslutzii* (contraimunoeletroforese [CIE], imunodifusão dupla, ELISA ou Immunoblot). A presença e titulação desses anticorpos específicos estão diretamente relacionadas à gravidade da doença, estando em maiores níveis na forma aguda/subaguda e disseminada, e normalmente é a forma crônica que se apresenta com alterações nasossinusais, portanto esses exames são menos sensíveis em pacientes com perfuração septal.³⁰ Como é comum a forma pulmonar concomitantemente às lesões mucosas, a avaliação da via aérea é importante, e pode ser feita com uma radiografia simples de tórax, por exemplo.

A Hanseníase pode ser diagnosticada no exame histopatológico, mas a detecção molecular do DNA do bacilo por PCR é um método auxiliar no diagnóstico, com alta taxa de detecção (79-100%). Entretanto, o PCR para hanseníase possui alto custo e disponibilidade restrita para sua realização. Outra possibilidade é a detecção de anticorpos para PGL-1 (glicolípido-fenólico-1) do *M. leprae*, com sensibilidade de 97% e especificidade de 90%.¹⁹ O teste de Mitsuda não é usado para diagnóstico, apenas para classificação e avaliação de prognóstico.³⁴

Na Leishmaniose, quando não é possível a visualização do agente no histopatológico, pode ser necessário o uso de imuno-histoquímica e/ou PCR para confirmação. O PCR apresenta sensibilidade e especificidade maiores que da imuno-histoquímica; porém esta última aumenta a sensibilidade da análise histopatológica e apresenta menor custo-efetivo.³⁸ Os testes sorológicos e o teste de Montenegro (intradermoreação) apresentam pouca utilidade no diagnóstico de leishmaniose cutânea e mucocutânea.²⁰

Na suspeita de tuberculose, como pode haver acometimento pulmonar associado, é importante avaliação com pelo menos uma radiografia de tórax. O padrão-ouro para o diagnóstico da doença é a cultura positiva, com sensibilidade variando de 63% e especificidade de 98%.³⁹ Outros testes, como o teste cutâneo tuberculínico (PPD, do inglês purifiedprotein derivative) e o ensaio de liberação de interferon gama (IFN- γ) são indicados para diagnóstico de tuberculose latente que

raramente acomete o nariz.³⁵ Também é possível fazer o diagnóstico com PCR, com boa sensibilidade, porém com alto custo associado.²³

Na sífilis, o histopatológico, algumas vezes, não é esclarecedor, e a confirmação pode ser facilmente feita com exames laboratoriais. Entre os exames complementares, os testes treponêmicos avaliam os anticorpos específicos contra o *Treponema pallidum*, como por exemplo, o VDRL (Venereal Disease Research Laboratory), RPR e ELISA. Enquanto os testes não treponêmicos avaliam os anticorpos não específicos contra o *Treponema pallidum*, mas que, normalmente, estão elevados na sífilis, como por exemplo, FTA-abs (fluorescent treponemal antibody absorption test), MHA-TP (microhemaglutinação para *Treponema pallidum*) e PCR. Os testes treponêmicos e não-treponêmicos, em associação, fazem o diagnóstico e avaliam a atividade da doença. O principal teste não-treponêmico usado hoje é o VDRL, com sensibilidade variando de 30 a 100%, dependendo do estágio da doença, e especificidade de 98%. O principal teste treponêmico é o FTA-abs, com sensibilidade variando de 70-100% e especificidade de 95-100%.³⁶

Entre as doenças autoimunes, além da sintomatologia e histologia, a presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos padrão citoplasmático (c-ANCA) e/ou anticorpo anticitoplasma de neutrófilos 3 (anti-PR3) positivo está fortemente associado à GPA, sendo positiva na maioria dos quadros disseminados, e em cerca de 50% dos quadros limitados.²⁴ Além disso, outros exames complementares importantes para avaliar se o paciente apresenta critérios para diagnóstico de GPA são: exame para sedimento urinário e de alteração pulmonar, como por exemplo, radiografia de tórax.³⁷

Na GEPA, além da biópsia mostrando eosinofilia no tecido, as provas autoimunes mais relacionadas à doença são a presença de anticorpo anticitoplasma de neutrófilos padrão peri-nuclear (p-ANCA) e anticorpos anti-mieloperoxidase (anti-MPO), com até 40% dos casos apresentando positividade desses anticorpos. E levando em conta os critérios diagnósticos para a doença, o hemograma avaliaria a eosinofilia periférica, comumente presente nessa doença, e radiografia de tórax o acometimento pulmonar associado.²⁵

Como dito anteriormente, o diagnóstico de LES é baseado na presença de quatro de onze critérios clínico-laboratoriais (Tabela 1), elaborados pela Academia

Americana de Reumatologia.²⁷ Para avaliar parte desses critérios diagnósticos, alguns exames seriam fundamentais, como o hemograma completo, fator antinuclear (FAN), anticorpo anti-DNA, anticorpo anti-Smith e anticorpos antifosfolípides. Porém, os marcadores autoimunes que parecem estar diretamente relacionados à atividade da doença são FAN e anti-DNA.²⁶ Portanto, exames complementares podem ajudar no direcionamento da investigação da perfuração septal e acredita-se que alguns deles são mais importantes na tentativa de diagnosticar a etiologia da perfuração septal. A Tabela 5 resume os principais exames complementares a serem solicitados para cada possibilidade diagnóstica.

Tabela 5 - Principais exames complementares a serem solicitados para cada suspeita etiológica nas perfurações septais

Doença	Exames complementares
Histoplasmose	Anti-HIV
Hanseníase	Cultura para micobactérias
Leishmaniose	Imuno-histoquímica ou PCR
Pbmicose	Radiografia de tórax Hemograma
Sífilis	VDRL e FTA-abs
Tuberculose	Radiografia de tórax Cultura para micobactérias
GPA	Radiografia de tórax c-ANCA
GEPA	Radiografia de tórax p-ANCA Hemograma
LES	Hemograma FAN Anti-DNA
Sarcoidose	Radiografia de tórax

4.6 Passo 6: Direcionar o adequado tratamento de acordo com a conclusão diagnóstica

O paciente com diagnóstico da etiologia da perfuração septal confirmado deve ser encaminhado para tratamento correto da doença de base, e para isso é necessária uma equipe multidisciplinar preparada.¹ Após o diagnóstico confirmado e a cura da sua doença de base, o tratamento da perfuração septal, em si, pode envolver apenas medidas clínicas como também cirúrgicas, nos casos mais sintomáticos. A primeira linha de tratamento é uma abordagem mais conservadora, com intenção de aliviar os sintomas do paciente, e isso pode ser feito por meio de lavagem nasal regular com soro para umidificação da fossa nasal e das bordas da perfuração, ou uso de pomadas para diminuir a formação de crostas e sangramentos. Outra possibilidade terapêutica existente é a colocação de prótese de silicone no local perfurado. Procedimento simples, mas que pode gerar complicações como dor local, irritação e epistaxe.¹

Por fim, em casos refratários ao tratamento clínico, pode-se aventar a possibilidade do fechamento cirúrgico da perfuração, tendo em mente que a cirurgia é sempre desafiadora, já que existe a chance do não fechamento completo da comunicação, e em pacientes que não têm o diagnóstico firmado e podem estar com doença em atividade, a chance de não fechamento é ainda maior.³

5. Discussão

Existem diversas causas de perfuração septal, desde traumas até causas infectocontagiosas ou neoplásicas de alta morbi-mortalidade. Apesar de as atuais evidências não serem unânimes sobre o método e a linha de raciocínio para o correto diagnóstico da perfuração septal, todos enfatizam a necessidade de se investigar a causa relacionada a esta alteração.

Na tentativa de uniformizar a conduta frente a esses casos, direcionando a avaliação do paciente para o correto e rápido diagnóstico, é que se procurou criar uma diretriz clínica com base em evidências na literatura.

Entretanto, ao realizar uma revisão sistematizada na literatura, foram encontradas diversas barreiras para a construção de uma diretriz que se baseasse apenas em evidências, sem uma análise integrativa. Em primeiro lugar, a maioria dos artigos encontrados apresentava baixos níveis de evidência científica, habitualmente relatos e experiências de casos isolados. Segundo, infelizmente ainda existe grande heterogeneidade de condutas entre diversos protocolos encontrados, muitas vezes, limitados quanto à disponibilidade aos exames propedêuticos. E, por fim, a maioria dos artigos selecionados foi desenvolvida em países desenvolvidos, onde a realidade epidemiológica das etiologias das perfurações septais é discrepante em relação às causas no Brasil, especialmente em relação às doenças infectocontagiosas.

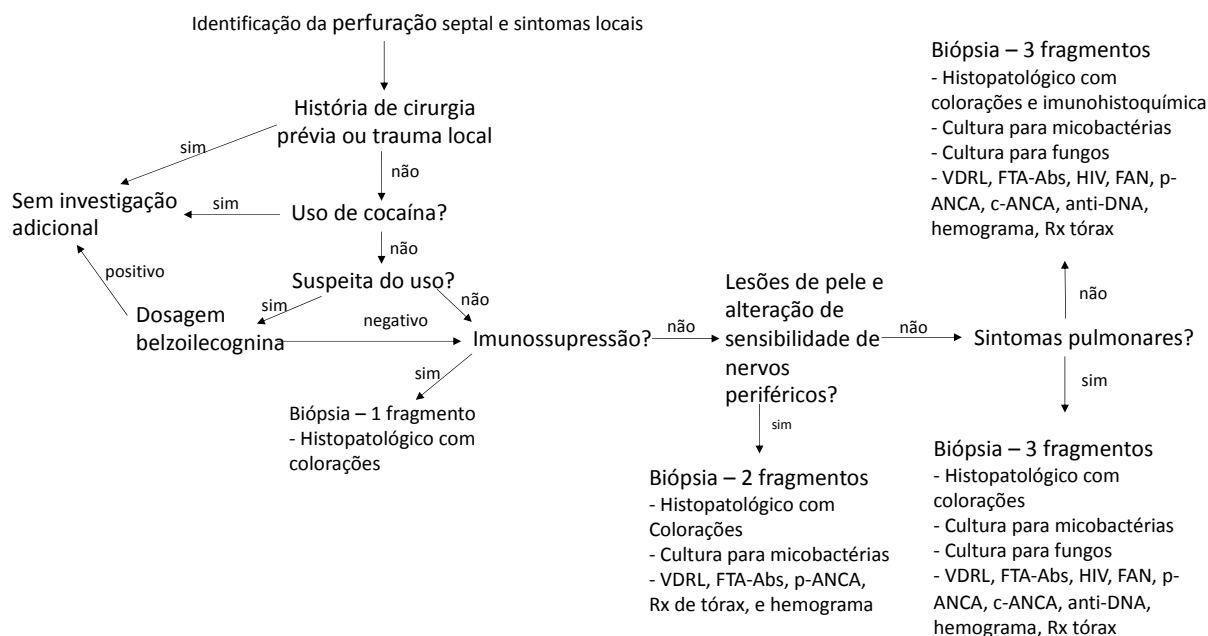
A partir da revisão sistemática, observou-se que a anamnese do paciente é fundamental para diagnóstico e direcionamento da investigação. A partir da história clínica e do exame físico bem conduzido, é possível decidir se mais exames complementares serão necessários. Também foi possível observar que alguns exames são mais pertinentes que outros, levando em consideração a sensibilidade, especificidade e custo para a elucidação diagnóstica.

O primeiro exame considerado pertinente é a biópsia para avaliação histopatológica, incluindo diferentes colorações, quando necessário. A sensibilidade encontrada nesse exame no diagnóstico de praticamente todas as possíveis causas, faz com que se acredite que o seu benefício supera malefícios e custo. Como também em muitos casos, o exame anatomopatológico pode ser inespecífico, é necessário que haja complementação investigativa com demais exames que

também tenham alta sensibilidade e especificidade, além de ter boa relação de custo-benefício.

Levando todas as informações acima explicitadas, foi elaborado um fluxograma de como se julga ser a melhor forma de proceder frente a um caso de perfuração septal (Figura 3).

Figura 3 - Fluxograma de investigação direcionada para investigação etiológica da perfuração septal, de acordo com as etiologias mais prováveis



Vale ressaltar que, apesar desse fluxograma ser uma iniciativa para se direcionar o racional investigativo de um paciente com perfuração septal, ainda há diversas lacunas em virtude das baixas evidências científicas neste assunto. Certamente, a validade deste fluxograma deverá ser confirmada por estudos amostrais maiores, ou mesmo estudos populacionais, a fim de se assegurarem a acurácia e relação de custo-benefício desta proposta.

6. Conclusões

Baseado nas diversas evidências da literatura, concluímos que a história clínica e o exame físico foram os principais indicadores que auxiliam na melhor conduta a ser tomada. A presença de perfuração septal, claramente decorrente de traumas, iatrogenia ou uso de cocaína, não necessita de investigação etiológica adicional. Por outro lado, nos outros demais casos, a análise histopatológica por meio de biópsia dos bordos da perfuração septal, especialmente em regiões onde houver maior atividade inflamatória, é o principal exame a ser solicitado. Outros exames complementares específicos deverão ser solicitados de acordo com as evidências na história clínica, no exame físico e na realidade epidemiológica, a fim de se obter o correto diagnóstico da causa dessa perfuração, e direcionar o melhor tratamento, quando necessário.

7. Referências Bibliográficas¹

¹Elaboradas de acordo com as Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP: Documento Eletrônico e Impresso - Parte I (ABNT) 4ª ed. São Paulo: SIBi/USP, 2020.

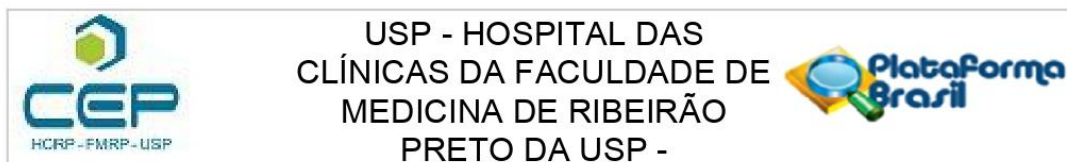
1. PEREIRA, C. *et al.* Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment. **Curr Allergy Asthma Rep**, v. 18, n. 1, p. 5, 2018.
2. FARZAL, Z. *et al.* A computational fluid dynamics analysis of the effects of size and shape of anterior nasal septal perforations. **Rhinology**, v. 57, n. 2, p. 153-9, 2019.
3. SARDANA, K.; GOEL, K. Nasal septal ulceration. **Clin Dermatol**, v. 32, n. 6, p. 817-26, 2014.
4. LANIER, B. *et al.* Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 99, n. 6, p. 473-9, 2007.
5. LEONG, S. C.; WEBB, C. J. Sino-Nasal Outcome Test-22 quality-of-life patterns in patients presenting with nasal septal perforation. **Clin Otolaryngol**, v. 43, n. 2, p. 604-8, 2018.
6. CASTANO, R.; THÉRIAULT, G.; GAUTRIN, D. Categorizing nasal septal perforations of occupational origin as cases of corrosive rhinitis. **Am J Ind Med**, v. 50, n. 2, p. 150-3, 2007.
7. DIAMANTOPOULOS, I. I.; JONES, N. S. The investigation of nasal septal perforations and ulcers. **J Laryngol Otol**, v. 115, n. 7, p. 541-4, 2001.
8. KRIDEL, R. W. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. **Facial Plast Surg Clin North Am**, v. 12, n. 4, p. 435-50, 2004.
9. CHANG, D. T. *et al.* Nasal septal perforation in children: Presentation, etiology, and management. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**, v. 92, p. 176-80, 2017.
10. GELTZEILER, M.; STEELE, T. O. Nasal septal perforation secondary to systemic bevacizumab. **Am J Otolaryngol**, v. 38, n. 3, p. 354-355, 2017.
11. RACHAPALLI, S. M.; KIELY, P. D. Cocaine-induced midline destructive lesions mimicking ENT-limited Wegener's granulomatosis. **Scand J Rheumatol**, v. 37, n. 6, p. 477-80, 2008.
12. BIANCHI, F. A. *et al.* Progressive midfacial bone erosion and necrosis: case report and differential diagnosis. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 42, n. 8, p. 1698-703, 2014.
13. THAKUR, J. S. *et al.* Deceptive nasal NK/T-cell lymphoma. **Trop Doct**, v. 47, n. 3, p. 268-71, 2017.
14. AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Clinical Perspectives in the Diagnosis and Management of Histoplasmosis. **Clin Chest Med**, v. 38, n. 3, p. 403-15, 2017.

15. JAIMES, A. *et al.* Perforation of the nasal septum as the first sign of histoplasmosis associated with AIDS and review of published literature. **Mycopathologia**, v. 176, n. 1-2, p. 145-50, 2013.
16. ANJAN, S. *et al.* Saddle Nose deformity in an immunosuppressed patient. **Clin Infect Dis**, v. 68, n. 4, p. 705-9, 2019.
17. SHIVAPRASAD, A. *et al.* A rare case of nasal septal perforation due to purpureocillium lilacinum: Case report and review. **Indian J Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 65, n. 2, p. 184-8, 2013.
18. MARQUES, S. A. Paracoccidioidomycosis. **Clin Dermatol**, v. 30, n. 6, p. 610-5, 2012.
19. MUNGROO, M. R.; KHAN, N. A.; SIDDIQUI, R. Mycobacterium leprae: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. **Microb Pathog**, v. 149, p. 104475, 2020.
20. BRAHN, E. *et al.* Mucocutaneous leishmaniasis masquerading as Wegener granulomatosis. **J Clin Rheumatol**, v. 16, n. 3, p. 125-8, 2010.
21. GONZÁLEZ, M. *et al.* Mucocutaneous Leishmaniasis: an imported illness with ENT repercussions. **Acta Otorrinolaringol Esp**, v. 60, n. 4, p. 298-300, 2009.
22. SUQATI, A. A.; PUDSZUHN, A.; HOFMANN, V. M. Mucocutaneous leishmaniasis: case report and literature review of a rare endonasal infection. **Pan Afr Med J**, v. 36, p. 292, 2020. eCollection 2020.
23. NATARAJAN, A. *et al.* A systemic review on tuberculosis. **Indian J Tuberc**, v. 67, n. 3, p. 295-311, 2020.
24. PENDOLINO, A. L. *et al.* The role of surgery in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides affecting the nose and sinuses: A systematic review. **SAGE Open Med**, v. 8, p. 1-12, 2020.
25. FURUTA, S.; IWAMOTO, T.; NAKAJIMA, H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. **Allergol Int**, v. 68, n. 4, p. 430-6, 2019.
26. KUSYAIRI, K. A. *et al.* The spectrum of nasal involvement in systemic lupus erythematosus and its association with the disease activity. **Lupus**, v. 25, n. 5, p. 520-4, 2016.
27. KIRIAKIDOU, M.; CHING, C. L. Systemic Lupus Erythematosus. **Ann Intern Med**, v. 172, n. 11, p. ITC81-ITC96, 2020.
28. MIRZAEI, A.; ZABIHIYEGANEH, M.; HAQIQI, A. Differentiation of Cocaine-Induced Midline Destructive Lesions from ANCA-Associated Vasculitis. **Iran J Otorhinolaryngol**, v. 30, n. 100, p. 309-13, 2018.

29. ZAGOLSKI, O. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma of the sino-nasal tract in children. **J Cancer Res Ther**, v. 6, n. 1, p. 5-10, 2010.
30. RAMOS-E-SILVA, M.; SARAIVA, L. O. E. Paracoccidioidomycosis. **Dermatol Clin**, v. 26, n. 2, p. 257-69, 2008.
31. KIRIS, A. *et al.* Paranasal sinus computed tomography findings in patients treated for lepromatous leprosy. **J Laryngol Otol**, v. 121, n. 1, p. 15-8, 2007.
32. COORDES, A. *et al.* Saddle nose deformity and septal perforation in granulomatosis with polyangiitis. **Clin Otolaryngol**, v. 43, n. 1, p. 291-9, 2018.
33. METZINGER, S. E. Diagnosing and treating nasal septal perforations. **Aesthet Surg J**, v. 25, n. 5, p. 524-9, 2005.
34. EICHELMANN, K. *et al.* Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. **Actas Dermosifiliogr**, v. 104, n. 7, p. 554-63, 2013.
35. KIM, Y. M. *et al.* Eight cases of nasal tuberculosis. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 137, n. 3, p. 500-4, 2007.
36. PEELING, R. W. *et al.* Syphilis. **Nat Rev Dis Primers**, v. 3, p. 17073, 2017.
37. MARTINEZ DEL PERO, M.; MCKIERNAN, D.; JANI, P. Presentation and initial assessment of ENT problems in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). **J Laryngol Otol**, v. 128, n. 8, p. 730-7, 2014.
38. ELMAHALLAWY, E. K. *et al.* Diagnosis of leishmaniasis. **J Infect Dev Ctries**, v. 8, n. 8, p. 961-72, 2014.
39. LAI, T. Y.; LIU, P. J.; CHAN, L. P. Primary nasal tuberculosis presenting with septal perforation. **J Formos Med Assoc**, v. 106, n. 11, p. 953-5, 2007.

8. Anexo

ANEXO A - COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Diretriz clínica para investigação da perfuração do septo nasal.

Pesquisador: Edwin Tamashiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33589120.4.0000.5440

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.102.363

Apresentação do Projeto:

As perfurações do septo nasal são alterações relativamente comuns na população geral (1-2%) e que, dependendo da localização e tamanho, podem causar impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes. As perfurações septais podem ser decorrentes de causas variadas, desde traumatismos, uso inalatório de cocaína, ou mesmo como parte da manifestação nasossinusal de uma doença sistêmica, como diversas doenças infecciosas ou autoimunes.

Como alguns pacientes portadores de doenças sistêmicas podem apresentar apenas a perfuração septal como sintoma inicial, o diagnóstico e o tratamento precoce são essenciais para se evitar posterior complicações sistêmicas ou sequelas locais. Uma avaliação minuciosa através de um guideline bem estabelecido, baseado em revisão sistemática da literatura, auxiliaria o raciocínio diagnóstico da equipe multidisciplinar que lida com tais afecções.

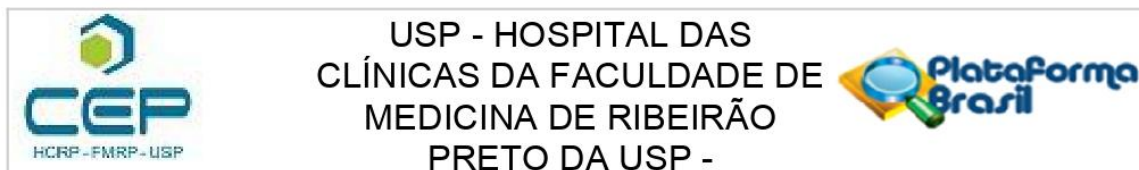
Objetivo da Pesquisa:

O objetivo desse trabalho é realizar uma revisão sistematizada integrativa da literatura sobre a avaliação diagnóstica de pacientes com perfuração do septo nasal, com o objetivo final de criarmos uma diretriz clínica (guideline) para investigação desses pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O desenvolvimento e a implementação de protocolos clínicos ajudam a melhorar a qualidade das decisões e a uniformizar as condutas, diminuindo a morbidade e a mortalidade e aumentando a

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.102.363

qualidade de vida e a segurança dos pacientes. Uma revisão sobre o efeito das diretrizes clínicas na prática clínica mostrou que 55 de 59 das avaliações publicadas de diretrizes clínicas detectaram melhorias significativas no processo de cuidado após a introdução de diretrizes.

Portanto, a criação deste protocolo visa atendimento direcionado, sistematizado e seguro para o paciente, com diagnóstico e tratamento precoce.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Para a revisão sistematizada integrativa, revisaremos os artigos publicados entre 2000-2020 contida nos bancos de dados da PubMed e EMBASE, que estejam disponíveis em português, espanhol ou inglês. A pesquisa dos artigos será feita a partir das seguintes palavras-chaves: “nasal septal perforation” ou “nasal perforation” ou “septum perforation” ou “septal perforation” ou “tabique nasal perforado” ou “tabique perforado” ou “perfuração septal” ou “perfuração do septo nasal”. Serão considerados apenas os artigos que se enquadram nos seguintes tipos: Case Report, Clinical study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Guideline e Review.

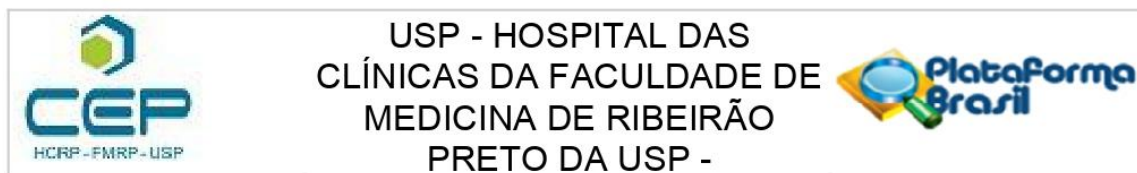
Todos os artigos serão avaliados pelo título e resumo e, aqueles que abordarem sobre a investigação diagnóstica de perfuração septal, serão selecionados para leitura na íntegra. Serão excluídos os artigos relacionados apenas ao tratamento cirúrgico das perfurações septais. Após serem triados, todos os artigos serão lidos e suas informações utilizadas para confecção do guideline.

Inicialmente, para realização do guideline, serão criados alguns tópicos a serem respondidos, baseados nas evidências clínicas sumarizadas a partir de artigos científicos.

Os tópicos são os seguintes:

- 1- História clínica detalhada é fundamental para direcionamento das principais hipóteses diagnósticas?
- 2- Nasofibroscoopia deve ser feita em todos os pacientes com perfuração septal?
- 3- Quando e onde realizar biópsia da perfuração septal?
- 4- Avaliar a necessidade de solicitar sorologias e pesquisa para Hanseníase, Leishmaniose e Pbmicose a depender da história clínica
- 5- Avaliar a necessidade de solicitar provas inflamatórias, Rx de tórax e função renal a depender da história clínica
- 6- Paciente com diagnóstico da doença de base feito deve ser encaminhado para tratamento
- 7- Paciente com diagnóstico e tratamento realizados ou em andamento deve ser acompanhado

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.102.363

para avaliar evolução e atividade de doença/cura

8- Pacientes sem diagnóstico devem ser acompanhados para possível aparecimento de outros sintomas e/ou progressão da lesão

9- Quando considerar tratamento cirúrgico

Cada tópico avaliado, conterà a recomendação, classificação da evidência baseado nos níveis criados pela Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, além do nível de confiança na evidência, benefícios, prejuízos, riscos, custos e avaliação de risco-benefício. A partir do guideline, faremos um protocolo de avaliação, investigação, exames complementares, diagnóstico e tratamento para os pacientes com perfuração septal que forem atendidos no serviço de Otorrinolaringologia do HCFMRP-USP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Documentos devidamente apresentados. Solicita a dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visto que este trabalho será desenvolvido a partir de uma revisão de literatura relacionada à perfuração do septo nasal, não contará com participantes ou coleta de dados.

Recomendações:

não se aplica

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa, assim como a solicitação de dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	15/06/2020		Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

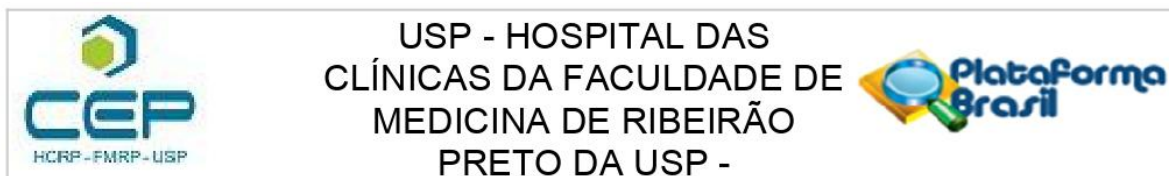
UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 4.102.363

Básicas do Projeto	ETO_1560123.pdf	16:18:53		Aceitc
Folha de Rosto	FRassinada.pdf	15/06/2020 16:18:36	Edwin Tamashiro	Aceitc
Outros	AprovacaoUPC_PB1.pdf	03/06/2020 13:31:24	Edwin Tamashiro	Aceitc
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE_PB1.pdf	03/06/2020 13:29:55	Edwin Tamashiro	Aceitc
Orçamento	Orcamento_PB1.pdf	03/06/2020 13:29:20	Edwin Tamashiro	Aceitc
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Lorena_PB1.pdf	03/06/2020 13:28:30	Edwin Tamashiro	Aceitc

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não


RIBEIRAO PRETO, 22 de Junho de 2020

Assinado por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
 (Coordenador(a))

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br

9. Apêndice

APÊNDICE - PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM PERFURAÇÃO SEPTAL

	OTORRINOLARINGOLOGIA AMBULATÓRIO DE RINOLOGIA EVOLUÇÃO CLÍNICA	PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO DO PACIENTE COM PERFURAÇÃO SEPTAL
<p>1 – HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>		
<p>2- APRESENTA OS SEGUINTE SINTOMAS LOCAIS:</p> <p>EPISTAXE () SIM () NÃO</p> <p>FORMAÇÃO DE CROSTAS () SIM () NÃO OBSTRUÇÃO NASAL () SIM () NÃO DOR NASAL () SIM () NÃO</p> <p>SIBILÂNCIA NASAL () SIM () NÃO</p> <p>AUMENTO DE SECREÇÃO NASAL () SIM () NÃO</p> <p>OUTRAS QUEIXAS NASAIS? () SIM QUAL(IS): _____</p>		
<p>3 – USANDO UMA ESCALA DE 0 A 10, QUAL O IMPACTO DA PERFURAÇÃO DE SEPTO NASAL NA VIDA DO PACIENTE? ()</p>		
<p>4- APRESENTA OS SEGUINTE SINTOMAS SISTÊMICOS:</p> <p>ADENOMEGALIA () SIM () NÃO - SE SIM, DESCREVA: _____</p> <p>PERDA DE 10% DO PESO EM 6 MESES () SIM () NÃO</p> <p>LESÕES DE PELE OU MUCOSAS DE OUTROS LOCAIS () SIM () NÃO. - SE SIM, DESCREVA: _____</p> <p>ALTERAÇÃO DE SENSIBILIDADE DE MEMBROS () SIM () NÃO - SE SIM, DESCREVA: _____</p> <p>TOSSE () SIM () NÃO HEMOPTISE () SIM () NÃO</p> <p>CRISES DE SIBILÂNCIA/ASMA () SIM () NÃO. – SE SIM, DESCREVA:</p>		

ALTERAÇÃO URINÁRIA () SIM () NÃO

5- ANTECEDENTES PESSOAIS

HIV POSITIVO () SIM () NÃO. () NÃO SEI/ NÃO TESTADO DIABETES () SIM
() NÃO () NÃO SEI

NEOPLASIA HEMATÓLOGICA OU SÓLIDA () SIM () NÃO - SE SIM, QUAL A NEOPLASIA E QUAL O TRATAMENTO QUE ESTÁ SENDO FEITO: _____

DOENÇA AUTO-IMUNE () SIM () NÃO – SE SIM, QUAL A DOENÇA E QUAL O TRATAMENTO QUE ESTÁ SENDO FEITO: _____

FAZ OU JÁ FEZ USO DE DROGAS ÍLICITAS () SIM () NÃO - SE SIM, QUAL? _____

OUTRAS COMORBIDADE OU DOENÇA PRÉVIA () SIM () NÃO - QUAIS: _____

FOI SUBMETIDO A ALGUMA CIRURGIA NASAL LOGO ANTES DO APARECIMENTO DOS SINTOMAS () SIM () NÃO
(Se SIM e paciente sem outras queixas ou questionamentos positivos, não é necessário prosseguir com exames complementares)

6 – EXAME FÍSICO

RINOSCOPIA:

DESCRIÇÃO DA PERFURAÇÃO (descrever dimensões – altura e comprimento da perfuração, localização septal segundo área de Cottle e aspecto das bordas da perfuração):

NASOFIBROSCOPIA: _____

OROSCOPIA:

OTOSCOPIA:

OUTRAS ALTERAÇÃO NO EXAME FÍSICO? () SIM () NÃO - QUAL: _____

7- JÁ TEM DIAGNÓSTICO PROVÁVEL? () SIM () NÃO (Assinalar a causa provável, se presente)

TRAUMÁTICA ()

USO DE DROGAS INTRANASAIS ()

NEOPLÁSICA ()

LEISHMANIOSE ()

HANSENÍASE ()

INFECÇÃO FÚNGICA INVASIVA ()

HISTOPLASMOSE ()

TUBERCULOSE ()

PARACOCCIDIOIDOMICOSE ()

SÍFILIS ()

GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE ()

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGEÍTE ()

SARCOIDOSE ()

OUTROS:

7- PARA PROSSEGUIR A INVESTIGAÇÃO É NECESSÁRIO:

HISTOPATOLÓGICO () SIM () NÃO

CULTURA PARA FUNGOS () SIM () NÃO

CULTURA PARA MICOBACTÉRIAS () SIM () NÃO

CULTURA PARA BACTÉRIAS () SIM () NÃO

TESTES MOLECULARES PARA TB () SIM () NÃO

CREATININA () SIM () NÃO

URINA TIPO 1 () SIM () NÃO

PCR LEISHMANIOSE () SIM () NÃO

PCR HANSENIASE () SIM () NÃO

VDRL () SIM () NÃO

HIV () SIM () NÃO

P-ANCA () SIM () NÃO

C-ANCA () SIM () NÃO

FAN () SIM () NÃO
ANTI-DNA () SIM () NÃO
HEMOGRAMA () SIM () NÃO
RX DE TORAX () SIM () NÃO
BENZOILECOGNINA () SIM () NÃO
8- OUTRAS CONDUTAS ADICIONAIS:

