

REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINO LARINGOLOGIA



Órgão Científico Oficial da Associação Brasileira de
Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
(Departamento de ORL da Associação Médica Brasileira)
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
E. N. T. Brazilian Society Official Publication

74 (2)

MAR/ABR

2008

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITES (Suplemento)

REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA

Diretor de Publicações

Silvio Caldas Neto

Diretora Adjunta de Publicações

Regina H.G. Martins

Editor Chefe

João Ferreira de Mello Jr

Ivan Dieb Mizziara
CIR. DE CABEÇA E PESCOÇO

Rui Imamura
FARINGOLOGIA

Carlos Alberto Caropreso
CIR. PLÁSTICA E RECONST. DA FACE

Editores Associados:

Mariana de Carvalho Leal Gouveia
OTOLOGIA

Tânia M. Sih
ORL PEDIÁTRICA

Oswaldo Laércio M. Cruz
CIR. DE BASE DO CRÂNIO

Cláudia Alessandra Eckley
LARINGOLOGIA E VOZ

Fernando Freitas Ganança
NEUROLOGIA

Wilma Terezinha Anselmo - Lima
RINOLOGIA

Coordenação:

Elisabeth Araújo, Eulália Sakano, Richard Voegels

Participantes:

Aldo Stamm, Alexandre Felippu, Érica Ortiz, Fabrizio Romano, Francini Pádua, José Eduardo Dolci, Luc Weckx, Marcelo Hueb, Márcio Nakanishi, Otávio Piltcher, Marcos Rabello, Marcus Lessa, Mônica Menon, Ney Penteado de Castro Jr., Nilvano Andrade, Pedro Cavalcanti Filho, Renato Roithman, Roberto Eustáquio Guimarães, Roberto Meirelles, Rodrigo de Paula Santos, Shirley Pignatari, Washington Almeida, Wilma Anselmo-Lima

Relatores:

Afonso R. Mariante, Marcelo Sampaio

Consultores Externos:

Daniel Munhoz
ÉTICA

Eduardo Vellutini
NEUROLOGIA

Guido Levi
INFECTOLOGIA

Paulo Carneiro
PATOLOGIA CLÍNICA

William Chahade
REUMATOLOGIA

Coordenador Board Internacional:

Eugene Myers (EUA)

Indexações: MEDLINE, Exerpta Medica, Lilacs (Index Medicus Latinoamericano), SciELO (Scientific Electronic Library Online)
Classificação CAPES: Qualis Nacional A

Sede da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial
Avenida Indianópolis, 740 - Moema - 04062-001 São Paulo - SP - Brasil
Telefone / Fax (0xx11) 5052-9515

Os artigos não podem ser transcritos no todo ou em partes. A edição regular será de seis números anuais, em fevereiro, abril, junho, agosto, outubro e dezembro.
Distribuída gratuitamente aos sócios da ABORL-CCF. Para assinatura, contatar a Secretária da ABORL-CCF.
A revista não se responsabiliza pela veracidade dos dados apresentados pelos autores.

Periodicidade: Bimestral Tiragem: 4.300 exemplares Impressão: Gráfica Bandeirantes Diagramação: GN1 Genesis Network (19) 3633-1624

Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites

Em 1999 a Revista Brasileira de Otorrinolaringologia e cirurgia Cérvico-Facial publicou o I Consenso Brasileiro Sobre Rinossinusites. O documento tinha como objetivo normatizar a conduta, o diagnóstico e o tratamento das Rinossinusites.

Nestes 10 anos o conhecimento médico sobre o tema avolumou-se de tal maneira que se fazia necessário uma atualização. Com a inestimável ajuda da colega Elisabeth Araújo publicamos neste suplemento as Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites.

Neste texto, que teve como autores renomados colegas, vocês terão acesso dentre outros aspectos à atual classificação, fisiopatologia, etiologia assim como aos métodos diagnósticos e terapêuticos das

rinossinusites agudas e crônicas. Os capítulos estão organizados de forma clara e didática, o que facilita a leitura de um tema que está em constante evolução.

Somos um país com características populacionais e ambientais que nos diferenciam, portanto era necessária a realização destas diretrizes. Seus capítulos representam a opinião de seus autores e com certeza sua leitura corresponderá às expectativas daqueles que os consultarem.

João F Mello Jr.

Editor da RBORL



REVISTA BRASILEIRA DE OTORRINO LARINGOLOGIA

SUPLEMENTO - VOL. 74 Nº 2 MAR/ABR 2008

DIRETRIZES BRASILEIRAS DE RINOSSINUSITES

EDITORIAL			
Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites	2	7 Impacto Das Rinossinusites na Qualidade de Vida	18
<i>João F. Mello Jr.</i>		8 Tratamento	20
		8.1 Antimicrobianos em Rinossinusites	20
		8.1.1 Rinossinusite Aguda	20
		8.1.2 Rinossinusite Crônica	21
		8.2 Tratamento Clínico Das Rinossinusites: Medidas Terapêuticas Coadjuvantes	23
		8.3 Indicações Cirúrgicas	26
		8.4 Tratamento Clínico X Cirúrgico Das Rinossinusites Crônicas com Polipose Nasal	28
		9 Complicações Das Rinossinusites	34
		9.1 Complicações Orbitárias	34
		9.2 Complicações Intracranianas	37
		9.3 Complicações do Tratamento Cirúrgico das Rinossinusites	38
		10 RS Crônica e Vias Aéreas Inferiores	39
		11 Rinossinusites Fúngicas	40
		12 Rinossinusites na Infância	43
		13 Custos Diretos e Indiretos da Rinossinusite	46
		13.1 Custos Diretos	46
		13.2 Custos Indiretos	47
		14. Esquema de Tratamento para Rinossinusite Aguda em Adultos	48
		15. Esquema de Tratamento para Rinossinusite Crônica em Adultos	49
		Referências Bibliográfica	50
SUMÁRIO			
1 Introdução	6		
2 Definição	6		
3 Classificação	6		
4 Fatores Predisponentes e Associados	7		
4.1 Rinossinusite Aguda	7		
4.2 Rinossinusite Crônica	8		
4.2.1 Fatores Associados à Rinossinusite Crônica Sem Polipose	8		
4.2.2 Fatores Associados à Rinossinusite Crônica Com Polipose Nasal	9		
5 Mecanismos Inflamatórios da Rinossinusite	9		
5.1 Mecanismos Inflamatórios da Rinossinusite Aguda	9		
5.2 Mecanismos Inflamatórios da Rinossinusite Crônica	10		
5.3 Mecanismos Inflamatórios da Rinossinusite Crônica com Pólipos Inflamação Eosinofílica	12		
6 Diagnóstico	14		
6.1 Sinais E Sintomas	14		
6.1.1 Rinossinusites Agudas	14		
6.1.2 Rinossinusite Crônica	15		
6.1.3 Rinossinusite Crônica com Polipose	16		
6.2 Exames	16		

Lista de Abreviaturas

AAS	Aspirina
AH	Anti-histamínicos
AINES	Antiinflamatórios não-esteróides
ARIA	Rinite e seu impacto na asma
COM	Complexo óstio-meatal
CSS	<i>Chronic Sinusitis Survey</i>
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECP	Proteína catiônica eosinofílica
EUA	Estados Unidos da América
EV	Intravenoso
EVA	Escala visual analógica
FC	Fibrose cística
FESS	Cirurgia nasossinusal funcional endoscópica
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
INF- γ	Interferon- γ
IV	Intravenoso
IVAS	Infecções virais das vias aéreas superiores
MIST	Cirurgia minimamente invasiva
MMPs	Matriz metaloproteinase
MPO	Marcadores de neutrófilos
PCR	Reações em cadeia da Polimerase
PFP	Parâmetros pulmonares objetivos
PN	Polipose nasal
REM	Rinossinusite eosinofílica mucínica
<i>Rhino QoL</i>	<i>Rhinosinusitis Quality of Life Survey</i>
RM	Ressonância magnética
RQLQ	<i>Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire</i>
RS	Rinossinusite
RSA	Rinossinusite aguda
RSC	Rinossinusite crônica
RSCA	Rinossinusite crônica com períodos de agudização
RSCcPN	Rinossinusite crônica com polipose
RSCsPN	Rinossinusite crônica sem polipose
RSDI	<i>Rhinosinusitis Disability Index</i>
RSFA	Rinossinusite fúngica alérgica
RSI	Rinossinusite isolada
RSOM	<i>Rhinosinusitis Outcome Measure</i>
RSR	Rinossinusite recorrente
RSSA	Rinossinusite subaguda
SAEs	Enterotoxinas de <i>Staphylococcus aureus</i>

SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SN-5	<i>Sinus and Nasal Quality of Life Survey</i>
SNAQ-11	<i>11 Point Sinonasal Assessment Questionnaire</i>
SNOT 16	<i>Sinonasal Outcome Test 16</i>
SNOT-20	<i>Sinonasal Outcome Test 20</i>
SPA	<i>Staphylococcus protein A</i>
SP-D	Proteínas surfactantes
TC	Tomografia computadorizada
TGF- β	Fator transformador de crescimento-beta
Th1	T-helper 1
TIMPs	Inibidores celulares
TLR9	Receptor toll-like
TMC	Transporte mucociliar
TNF-alfa	Fator de necrose tumoral A
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i>
VRI	Vias respiratórias inferiores
VRS	Vias respiratórias superiores

Nível de evidência:

Ia: metanálises e estudos controlados

Ib: pelo menos um estudo randomizado controlado

IIa: pelo menos um estudo controlado sem randomização

IIb: pelo menos um estudo quasi experimental

III: estudos descritivos não- experimentais

IV: opinião de comitês ou experiência clínica

Grau de recomendação:

A: evidência I

B: evidência II ou extrapola evidência I

C: evidência III ou extrapola evidências I ou II

D: evidência IV ou extrapola evidências I, II ou III

1 INTRODUÇÃO

A rinossinusite (RS) é caracterizada pela inflamação da mucosa do nariz e seios paranasais, constituindo-se em uma das afecções mais prevalentes das vias aéreas superiores, com um custo financeiro elevado para a sociedade. Por sua alta prevalência, a RS é reconhecida e tratada por um número grande de profissionais médicos, além dos otorrinolaringologistas, desde generalistas que trabalham na atenção primária, bem como pediatras, pneumologistas e alergologistas.

No Brasil, desde 1999, com a publicação do I Consenso Brasileiro Sobre Rinossinusites, tem-se dado preferência ao termo RS em detrimento de sinusite, até então mais comumente utilizado. Essa nomenclatura segue a tendência mundial, pois dificilmente existe a inflamação dos seios paranasais sem o acometimento da mucosa nasal.

A RS é consequência de processos infecciosos virais, bacterianos, fúngicos e pode estar associada à alergia, polipose nasossinusal e disfunção vasomotora da mucosa. Entretanto, quando se usa o termo RS de forma isolada, costuma-se referir aos quadros infecciosos bacterianos. As demais doenças acompanham o termo principal. Daí utilizar-se a nomenclatura RS viral, RS fúngica, RS alérgica.

A RS viral é a mais prevalente. Estima-se que o adulto tenha em média 2 a 5 resfriados por ano e a criança, 6 a 10. Entretanto, essa incidência é difícil de se estabelecer corretamente, pois a maioria dos pacientes com gripes e resfriados não procura assistência médica. Desses episódios virais, cerca de 0,5% a 10% evoluem para infecções bacterianas, o que denota a alta prevalência dessa afecção na população geral. Em relação à rinossinusite crônica (RSC), estima-se que 14% da população dos Estados Unidos seja portadora desta doença. No Canadá a prevalência é de 3,4% em homens e 5,7% em mulheres; um estudo coreano identificou uma prevalência de 1,01%. Essas discrepâncias estão relacionadas aos diferentes métodos para o estudo epidemiológico. O estudo americano foi realizado através de entrevistas com questionários padronizados; o canadense, inserindo os indivíduos com diagnóstico firmado de RSC por médicos; o estudo da Coreia, incluindo os pacientes submetidos à nasoendoscopia e que apresentavam secreção mucopurulenta em meato médio. O Brasil carece de estatísticas de prevalência e incidência relacionadas às RSs. Muita controvérsia ainda existe sobre o tema RS, principalmente no que diz respeito aos quadros crônicos. A rinossinusite aguda (RSA) é infecciosa por natureza, enquanto a RSC é considerada multifatorial. Existem evidências crescentes de que a RSC representa uma resposta imunológica e inflamatória do hospedeiro em adição a uma infecção inicial. A obstrução dos óstios de drenagem dos seios paranasais

parece ter menos importância em sua fisiopatologia que nos quadros agudos.

Outra grande dúvida permanece quanto à patogênese da RSC associada à polipose nasal (PN). Por que alguns pacientes com RS desenvolvem pólipos e outros não? Serão doenças diferentes? A RSC é uma doença cujo tratamento melhor seria clínico ou cirúrgico? A RS, por ser multifatorial, é uma doença ou deveria mais apropriadamente ser chamada de síndrome?

Esses e outros questionamentos serão discutidos ao longo desse documento, que também tentará estabelecer diretrizes práticas para o manuseio da RS por quaisquer profissionais médicos que se depare com pacientes com essa afecção.

2 DEFINIÇÃO

A RS é definida como um processo inflamatório da mucosa do nariz e dos seios paranasais caracterizada por:

- dois ou mais dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorréia anterior ou posterior, dor ou pressão facial, redução ou perda do olfato;
- um ou mais achados endoscópicos: pólipos, secreção mucopurulenta drenando do meato médio, edema obstrutivo da mucosa no meato médio;
- e/ou alterações de mucosa do complexo óstio-meatal (COM) ou seios paranasais visualizadas na tomografia computadorizada (TC).

3 CLASSIFICAÇÃO

A classificação mais comum das RSs se baseia no tempo de evolução dos sintomas e na frequência de seu aparecimento:

- rinossinusite aguda (RSA): aquela cujos sintomas teriam duração de até 4 semanas;
- rinossinusite subaguda (RSSA): duração maior que 4 e menor que 12 semanas;
- rinossinusite crônica (RSC): duração maior que 12 semanas; rinossinusite recorrente (RSR), quatro ou mais episódios de RSA no intervalo de um ano, com resolução completa dos sintomas entre eles; rinossinusite crônica com períodos de agudização (RSCA), duração de mais de 12 semanas com sintomas leves e períodos de intensificação.

Algumas questões devem ser feitas em torno dessa classificação. Existe um substrato fisiopatológico que ampare esse critério meramente temporal? Do ponto de vista histopatológico, a RSA caracteriza-se por um processo exsudativo associado com necrose, hemorragia e/ou ulceração, no qual há um predomínio de neutrófilos. Já a RSC é um processo proliferativo associado à fibrose da lâmina própria, no qual linfócitos, plasmócitos e eo-

sinófilos são as células mais prevalentes. A RSSA carece de uma definição histopatológica. Da mesma forma, do ponto de vista prático, é muito difícil se diferenciar uma RSR de uma RSCA.

Outro meio prático de se avaliar a intensidade da doença é através de uma escala visual analógica (EVA).

Severidade dos sintomas de Rinossinusite	
0	10
ausência de sintomas	maior incômodo imaginável

Há ainda alguma controvérsia quanto a classificar em um mesmo grupo as RSC com e sem polipose. Será a RSC com polipose (RSCcPN) um *continuum* da RSC sem polipose (RSCsPN) ou seriam doenças diferentes? Histologicamente a PN mostra dano epitelial freqüente, membrana basal espessada, estroma edematoso e algumas vezes fibrótico, com reduzido número de vasos e glândulas. Há um infiltrado inflamatório com predomínio de eosinófilos. A RSCsPN é caracterizada por espessamento da membrana basal, hiperplasia de células globosas, edema subepitelial, fibrose e infiltrado mononuclear. Outra diferença entre essas doenças encontra-se a nível molecular. A RSCsPN possui uma polarização em direção aos linfócitos T-helper 1 (Th1), com elevados níveis de interferon- γ (INF- γ) e fator transformador de crescimento- β (TGF- β). Já os pólipos nasais possuem uma polarização Th2, com concentrações elevadas de interleucina-5 (IL-5) e imunoglobulina E (IgE).

Baseada na discussão anterior, a classificação proposta (Quadro 1) se assemelha àquela desenvolvida pelo grupo de trabalho em rinite e seu impacto na asma (ARIA).

Quadro 1 - Classificação das rinossinusites

• Rinossinusite aguda/intermitente	Sintomas com até 12 semanas de duração
• Rinossinusite crônica/persistente	Sintomas com mais de 12 semanas de duração
- RSCsPN	
- RSCcPN	
• Rinossinusite aguda recorrente	4 ou mais episódios anuais de RSA
• Rinossinusite leve	Escores de 0 a 4 na EVA
• Rinossinusite moderada/acentuada	Escores de 5 a 10 na EVA

4 FATORES PREDISPONENTES E ASSOCIADOS

A etiopatogenia e a fisiopatologia da RS estão relacionadas a múltiplos fatores, que podem ser locais ou

sistêmicos. O conhecimento destes fatores é importante para o tratamento adequado e o controle da doença. Qualquer fator que cause obstrução dos óstios sinusais (dificultando a drenagem e a oxigenação), disfunção do transporte mucociliar (TMC) e deficiência imunológica do paciente, resultando em crescimento de patógenos, poderá ser predisponente para instalação de uma RS.

4.1 RINOSSINUSITE AGUDA

Infecções virais das vias aéreas superiores (IVAS)

Diversos trabalhos têm demonstrado que as IVAS – resfriado, gripe – levam ao comprometimento inflamatório dos seios paranasais. A RSA bacteriana ou purulenta desenvolve-se como complicação em 0,5% a 10% destas IVAS. Os principais mecanismos pelos quais a infecção viral predispõe à infecção bacteriana são: lesão do epitélio nasal (patógenos de maior virulência, como influenza e adenovírus), aumento de aderência de potenciais bactérias patogênicas na rinofaringe, aumento na produção de histamina, bradicinina e várias citocinas, e efeito supressor do vírus na função de neutrófilos, macrófagos e leucócitos.

Rinite alérgica

A coexistência de rinite alérgica e RS, tanto em adultos como em crianças, tem sido documentada em vários estudos. A alta prevalência de rinite alérgica em pacientes com RSA também tem sido demonstrada. A rinite alérgica é apontada como um fator predisponente na RS por causar edema da mucosa nasal, principalmente ao redor dos óstios de drenagem, o que provocaria hipoventilação sinusal e retenção de secreções, favorecendo a colonização da mucosa nasossinusal por vírus e bactérias. Outros mecanismos implicados são a liberação de mediadores pelos mastócitos e a exposição dos sítios de ligação do *Streptococcus pneumoniae* pelos mediadores inflamatórios secretado pelos eosinófilos. A maior freqüência de rinite alérgica em pacientes com RS maxilar aguda é um fator demonstrado, porém o número de episódios prévios de RS entre pacientes alérgicos e não-alérgicos não mostrou diferenças significativas. Desta forma, apesar da suspeita de que a rinite alérgica tenha papel importante na gênese das RSs, a literatura ainda é controversa e carece de evidências suficientes (estudos prospectivos) para comprovar seu real papel como fator predisponente na RS.

Tabaco

Um estudo canadense demonstrou um aumento na incidência de RS em pacientes fumantes, mas outro estudo na Coreia não confirmou estes resultados. O tema permanece, portanto, controverso.

Alterações estruturais

Anormalidades anatômicas do septo nasal (desvio septal) e/ou das estruturas do meato médio (concha mé-

dia bolhosa, hipertrofia do processo uncinado e bolha etmoidal, concha média paradoxal e presença de célula de Haller) são referidos como podendo provocar estreitamentos nas vias de drenagem dos seios, constituindo fatores predisponentes na origem das RSs. Entretanto, poucos são os trabalhos que tentam demonstrar a prevalência dessas anormalidades entre pessoas saudáveis e com RSA ou RSC. As evidências não permitem afirmar com certeza que alterações anatômicas têm participação real na origem e evolução das RSs infecciosas.

Corpo estranho

A presença de corpos estranhos na cavidade nasal pode propiciar o acúmulo de secreções e a conseqüente superinfecção bacteriana. Apesar de mais comuns em crianças, podem ocorrer em adultos, inclusive após procedimentos cirúrgicos nasais ou odontológicos. A suspeita deve ser investigada na presença de RS com secreção fétida unilateral em paciente com história clínica compatível.

Barotrauma

Nos casos de barotrauma sinusal (avião, mergulho) há acúmulo de sangue nos seios, além do quadro inflamatório decorrente da lesão de mucosa. Estes fatores combinados podem levar a um quadro de RS bacteriana subseqüente.

4.2 RINOSSINUSITE CRÔNICA

4.2.1 Fatores associados à rinosinusite crônica sem polipose

Alteração do transporte mucociliar (TMC)

A função ciliar apresenta um importante papel no clearance dos seios paranasais, prevenindo uma inflamação crônica. Discinesias ciliares secundárias são observadas em pacientes com RSC, sendo provavelmente reversíveis. Discinesias ciliares primárias, como a Síndrome de Kartagener ou pacientes com fibrose cística (FC), que apresentam a viscosidade do muco aumentada, causam quadros crônicos de RSs.

Alergia

Apesar da associação observada por alguns autores entre RSC e pacientes com alergia, o papel da mesma na fisiopatogenia da RSC é incerto. Karlsson et al. não observaram o aumento da incidência da RS em estações polínicas, assim como Hinriksdottir et al. não identificaram diferenças na prevalência RSC em pacientes com ou sem rinite alérgica. As alterações radiológicas nasossinusais observadas em pacientes alérgicos devem ser interpretadas cuidadosamente, uma vez que 24,7% a 49,2% das tomografias realizadas em indivíduos sem sintomatologia podem estar alteradas.

Asma

Rinossinusite e asma freqüentemente coexistem, mas sua inter-relação é pouco compreendida. Sabe-se que o tratamento clínico e/ou cirúrgico da RSC reduz a necessidade de medicações para a asma.

DRGE

Existem poucos estudos sobre a influência do refluxo ácido na patogênese das RSs bacterianas, porém devido ao seu potencial em causar diminuição da atividade ciliar, o refluxo deve ser considerado um fator predisponente potencial até novas pesquisas serem concluídas.

Estado imunológico

A presença de imunodeficiência congênita ou adquirida pode favorecer o aparecimento de RSC. Existem estudos indicando uma alta taxa de pacientes imunodeficientes que cursam com RSC de difícil tratamento. A imunodeficiência comum variável pode ser diagnosticada em 10% desses pacientes, enquanto a deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA), em 6%. Alguns autores observaram que a RS pode ser considerada uma das doenças mais prevalentes em indivíduos com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) positivo. Dessa forma, testes imunológicos devem fazer parte da pesquisa diagnóstica em pacientes com RSC.

Fatores genéticos

Alterações genéticas não foram associadas até o momento com RSC.

Gestação

A incidência de RS em gestantes é de aproximadamente 1,5%.

Durante a gestação, uma das mulheres apresenta congestão nasal. No entanto, a relação da rinite gestacional com o desenvolvimento de RS não é claro.

Fatores locais

Apesar de vários estudos mostrarem variações anatômicas em pacientes com RSC, nenhum deles correlacionou a alteração tomográfica como fator predisponente para a RS. Além disso, outros estudos mostraram a presença de alterações anatômicas semelhantes em estudos tomográficos em indivíduos com RS e nos controles.

Microorganismos

Bactérias: Embora alguns autores acreditem que a RSC seja decorrente da RSA, esta hipótese nunca foi comprovada. O papel das bactérias na RSC não é claro, e apesar de alguns patógenos serem descritos no meato médio e nos seios paranasais de alguns pacientes, não está comprovada a patogenicidade dos mesmos.

Fatores ambientais

Alguns estudos mostram que a fumaça do cigarro, assim como a baixa renda, podem associar-se a RSC. Não existem, no entanto, estudos convincentes que associam poluentes e toxinas como o ozônio à RSC.

Fatores iatrogênicos

Iatrogenias no decorrer de cirurgias endoscópicas nasossinusais podem predispor a quadros de RSC, como a realização inadvertida de um óstio acessório na tentativa de acessar o óstio natural do seio maxilar, promovendo o fenômeno da recirculação ou na produção de mucocelos.

4.2.2 Fatores associados à rinosinusite crônica com polipose nasal

Alergia

Sabe-se que 0,5-4,5% dos pacientes com rinite alérgica apresentam PN, e que aproximadamente 25% dos pacientes com PN são alérgicos. Recentemente, concluiu-se que há um aumento da eosinofilia e da IgE total nos pólipos nasais, associados a testes alérgicos cutâneos negativos. Acredita-se, portanto, que a alergia pode estar associada e pode exacerbar os sintomas da RSC com PN, mas não é a causa da polipose.

Asma

Sabe-se que a asma é reportada em 26% dos pacientes com PN enquanto 7% dos pacientes com asma apresentam PN. O desenvolvimento da asma tardia está associado ao aparecimento de pólipos nasais em 10-15% dos pacientes. Em aproximadamente 69% dos pacientes com PN e asma, a asma precedeu o quadro, enquanto os pólipos surgiram 9 a 13 anos depois. No entanto, nem todos os pacientes com PN apresentam alterações nas vias aéreas inferiores.

Sensibilidade à aspirina

Sabe-se que dos pacientes que apresentam intolerância à aspirina (AAS), 36-96% apresentam PN. Geralmente esses pacientes não apresentam atopia e a prevalência aumenta após 40 anos de idade.

Fatores genéticos

Alguns estudos sugerem um fator hereditário envolvido na PN. Isto porque pacientes com RSCcPN apresentam incidência aumentada de PN em sua família. Rugina et al. observaram que mais da metade de 224 pacientes com PN apresentavam história familiar positiva. Alguns estudos mostram a associação do HLA-A74, HLA-DR7-DQA1*0201, HLA-DR7-DRB1*0202 e HLA-DRB1*03 e *04.

Fatores ambientais

O papel dos fatores ambientais na fisiopatogenia da RSC não está bem estabelecido.

5 MECANISMOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE

O termo RSC abrange um grupo heterogêneo e amplo de doenças que acometem o nariz e seios paranasais, envolvendo células e mediadores químicos que levam à formação de um processo inflamatório crônico. Ainda não está claro se a RSC é resultado final de RSR, que culminam com a formação de pólipos nasais ou se tem fisiopatogenia distinta e desenvolve-se independentemente.

A PN e a RSC são frequentemente classificadas como uma única doença devido à dificuldade em diferenciá-las. Atualmente, a PN é considerada um subgrupo da RSC. Como nem todos os indivíduos com RSC desenvolvem pólipo nasal, sugere-se que existam mecanismos fisiopatogênicos e propriedades distintas na mucosa dos indivíduos com PN e RSC.

5.1 MECANISMOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE AGUDA

A mucosa sinusal de pacientes com RSA dificilmente é submetida à análise histopatológica, a não ser nas complicações que resultam nas cirurgias de emergência. Como consequência, há relativamente poucos estudos com citocinas e mediadores inflamatórios na RSA. Os mesmos mostram resultados inconsistentes, em estudos preferencialmente feitos em modelos animal ou em cadáveres, especialmente se comparados a RSC, onde há aumento do mediador IL-5.

Mediadores inflamatórios

Num dos primeiros estudos feito com 10 pacientes sendo operados por complicações, a amostra da mucosa do seio maxilar demonstrou elevação significativa da concentração protéica de IL-8 comparada a 7 controles. Resultados similares (não significantes) foram obtidos de IL-1 β e IL-6, enquanto outras citocinas como GM-CSF, IL-5 e IL-4 não estavam aumentadas. Recentemente, estudo mostrava IL-8 e também TNF-alpha e proteínas totais aumentadas na lavagem nasal com pacientes com RSA, comparados a controles e pacientes com rinite alérgica.

Citocinas proinflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF têm um papel proeminente na evolução da reação inflamatória por ativar células endoteliais, linfócitos T e outros, induzindo a expressão de moléculas de adesão celular e liberação de outras citocinas como IL-8. IL-8 pertence ao grupo das CXC-quimiocinas e é uma proteína quimiotática de neutrófilos potente, constantemente sintetizada na mucosa nasal. O padrão de citocinas achado na RSA lembra aquele do lavado da rinite viral naturalmente adquirida.

Fatores desencadeantes do processo inflamatório

Fatores ambientais, tais como alérgenos, vírus ou

poluentes do ar, estimulam o epitélio mucoso, induzindo inflamação local da mucosa sinusal. Em canais estreitos, esta inflamação provoca aproximação das superfícies da mucosa, induzindo obstrução ostial e acúmulo de secreções nos seios que ali drenam. As bactérias encontram ambiente para se proliferarem dentro dos seios paranasais. Na seqüência ocorre metaplasia, com diminuição da quantidade e qualidade dos cílios responsáveis pelo movimento das secreções e partículas de matéria fragmentada para fora dos seios paranasais, criando inflamação adicional.

Fatores locais que diminuem o TMC dos seios podem contribuir para o desenvolvimento da RSA. Durante a rinite viral aguda, cerca de 80% dos pacientes apresentam diminuição na permeabilidade do óstio do seio maxilar. Portanto, os óstios são considerados a chave para a resposta inflamatória dos seios paranasais. O TMC sinonasal age como um sistema de limpeza mecânica e remove as secreções e seus conteúdos dos seios e nariz na direção da rinofaringe. O TMC nos vários seios é direcionado ao óstio, e isto não se modifica com a criação cirúrgica de uma abertura acessória dentro do seio. Quando ocorre obstrução, desenvolve-se um ambiente patológico propício ao crescimento bacteriano. A congestão tecidual só piora à medida que o sistema imunológico responde à infecção. O pH se torna ácido e surgem condições à anaerobiose.

Quando a mucosa e os cílios são danificados, surge a oportunidade para cronificação do processo. A obliteração do óstio induz o desenvolvimento de pressão negativa intra-sinusal, devido à reabsorção de ar na cavidade sinusal. Assim, a obstrução deflagra o desenvolvimento de um ciclo vicioso de disfunção ciliar, retenção de secreções, obstrução da drenagem linfática, edema, e hiperplasia da mucosa, que gera a doença crônica. Seja qual for o fator etiológico, se um óstio for obliterado, a ventilação e o transporte de secreções tornam-se ineficientes, promovendo a sinusite. Esta teoria tem suporte na verificação de pacientes com RSR, que apresentam óstios menores que os indivíduos normais.

5.2 MECANISMOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE CRÔNICA

Os mecanismos inflamatórios da RSC sem formação de pólipos serão descritos baseados na histopatologia, padrão inflamatório, perfil de citocinas e processo de remodelamento.

Histopatologia

As alterações histopatológicas da mucosa nasossinusal na RSC encontram-se bem documentadas, e caracterizam-se por alterações importantes do epitélio pseudo-estratificado colunar ciliado: hiperplasia de células caliciformes, perda dos cílios, metaplasia epitelial, edema subepitelial, infiltrado celular mononuclear, espessamento

da membrana basal, hiperplasia de glândulas submucosas e presença de fibrose.

Goldwyn et al., em estudo quantitativo de células inflamatórias na RSC, observaram aumento do número de linfócitos, neutrófilos e eosinófilos quando comparado com o grupo controle. Berger et al. encontram dois grupos distintos no estudo histopatológico e imunohistoquímico de indivíduos com RSC. No primeiro, edema macroscópico da mucosa sinusal, e microscopicamente, mucosa polipóide, edema maciço, com inúmeros eosinófilos infiltrados na lâmina própria. Adjacente à mucosa, muco permeado de células inflamatórias, incluindo eosinófilos. Em algumas amostras, o epitélio encontrava-se intacto; em outras, observava-se descamação completa, ou epitélio baixo composto de uma única camada de células. A membrana basal apresentava espessamento considerável e na lâmina própria observaram linfócitos, plasmócitos, além de inúmeros eosinófilos. No segundo grupo, a mucosa apresentava menor edema, e microscopicamente observava-se na submucosa, acentuada hiperplasia das glândulas seromucosas, que formavam camadas contínuas e ocupavam largas regiões da lâmina própria, sem interposição de tecido conectivo.

A avaliação do osso etmoidal na RSC mostra alterações histopatológicas, como o remodelamento ósseo. Sugere-se que o processo inflamatório da mucosa nasossinusal esteja envolvido na estimulação da atividade osteoblástica e osteoclástica.

Lee et al. também observaram osteíte e remodelamento ósseo em indivíduos com RSC e sugeriram que o osso abaixo da mucosa nasossinusal esteja envolvido na patogênese da inflamação persistente encontrada na RSC.

A comparação de células inflamatórias e deposição de colágeno na mucosa nasossinusal de adultos e crianças com RSC mostram que o número de linfócitos T, eosinófilos, basófilos e deposição de colágeno subepitelial está aumentado em ambos os grupos, quando comparado com a mucosa normal. O número de mastócitos é maior nas crianças, enquanto que o número de eosinófilos, neutrófilos e a deposição de colágeno na submucosa é maior nos adultos.

A mucosa sinusal das crianças com RSC apresenta maior densidade de linfócitos na submucosa, menor densidade de eosinófilos, epitélio mais fino e intacto, membrana basal mais fina e menor quantidade de glândulas submucosas que a mucosa sinusal dos adultos com RSC.

Poelzehl et al. observaram maior número de células redondas, eosinófilos, plasmócitos e maior edema no estroma, na mucosa etmoidal dos indivíduos com RSC e PN, quando comparado com a RSCsPN. O espessamento da membrana basal, hiperplasia de células caliciformes e glândulas submucosas, quantidade de neutrófilos, linfócitos e mastócitos não apresentaram diferença entre

os grupos. Os autores presumiram que a RSC com PN e sem PN sejam doenças distintas, com etiologias distintas e tratamentos divergentes.

Estudos com imunohistoquímica demonstraram que o número de eosinófilos, linfócitos T ativados e plasmócitos encontra-se aumentado na RSC, porém quando comparado com a mucosa nasossinusal de indivíduos com PN, observa-se maior quantidade dessas células inflamatórias. Em relação aos neutrófilos e macrófagos, não há diferença estatística entre a RSC com PN e RSCsPN.

Padrão inflamatório, perfil de citocinas, remodelamento

A interleucina-8 (IL-8) possui atividade potente na quimiotaxia e ativação dos neutrófilos e a expressão do seu RNA mensageiro está aumentada na RSC, achado que sugere a contribuição do neutrófilo na patogênese da RSC.

Estudando a concentração de IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 e GM-CSF, observou-se aumento da IL-3 na RSC e da IL-8 na mucosa da RSA. A IL-3 é responsável pela defesa local e reparo da mucosa cronicamente inflamada, pois regula várias populações celulares e, indiretamente, contribui para fibrose e espessamento da mucosa.

A concentração de várias citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa, IL-3, GM-CSF, ICAM-1, marcadores de neutrófilos (MPO) e proteína catiônica eosinofílica (ECP) encontram-se aumentadas na RSC. Já a VCAM-1, uma molécula envolvida no recrutamento seletivo do eosinófilo, e a IL-5, citocina chave para a sobrevivência e ativação do eosinófilo, não estão aumentadas na RSC. Essas citocinas e o perfil de mediadores se assemelham à da rinite viral e da RSA, com exceção da pequena quantidade de ECP.

O estudo do tipo de inflamação da mucosa nasossinusal de indivíduos com PN e RSCsPN mostra diferenças quantitativas e qualitativas. Os autores sugerem uma subdivisão na classificação da RSC em duas doenças distintas. Enquanto que na PN o tipo de inflamação predominante é de eosinófilos, IL-5 e albumina (marcador inflamatório de permeabilidade vascular), na RSCsPN, os linfócitos e neutrófilos são as células predominantes. Nesse estudo, a concentração de IL-8 foi semelhante entre os grupos.

A correlação de parâmetros clínicos com marcadores moleculares, celulares e histológicos mostra que a presença de pólipos (parâmetro clínico) e a eosinofilia tecidual (marcador histológico) estão correlacionados com a severidade da RSC. A concentração do cisteinil leucotrieno-4 (marcador molecular) está aumentada em todos os grupos, representa um marcador geral de inflamação e não mostra correlação com a severidade da doença.

No estudo de Lee et al. observou-se aumento de RNA mensageiro que codifica o gene MUC8 e intensa expressão da proteína MUC8 na mucosa sinusal de indivíduos com RSC. Sugere-se que o MUC8 pode estar relacionado com o mecanismo de hiperprodução de muco na RSC.

A hipersecreção de muco na RSC é acompanhada de alterações histopatológicas, como a presença de hiperplasia de células calciformes e glândulas submucosas. Kim et al. demonstraram que a expressão do RNA mensageiro para codificação de muco MUC5AC e MUC5B encontra-se aumentada, respectivamente, no citoplasma das células calciformes e nas células mucosas das glândulas submucosas.

Observa-se alta concentração do TGF- β na RSC em comparação com a PN. O TGF- β na matriz extracelular está relacionado com fibrose e pode diferenciar a RSC da PN.

A matriz metaloproteinase (MMPs) são endopeptidases capazes de degradar a matriz extracelular e são reguladas pelos inibidores celulares (TIMPs). Na RSC e PN encontra-se aumento de MMP-9 e TIMP-1, enquanto a MMP-7 está aumentada apenas na PN. A RSC e PN apresentam características diferentes de MMP-9, MMP-7 e TIMP-1, sugerindo que a regulação dessas enzimas esteja relacionada com o remodelamento tecidual observado em ambas as doenças.

Bhattacharyya identificou bactérias aeróbicas e anaeróbicas em seios paranasais doentes e não-doentes de indivíduos com RSC. Esse achado questiona o papel etiológico da bactéria na RSC e sugere que outros agentes ou fatores estão envolvidos na patogênese da RSC.

Watelet et al. demonstram que a concentração da matriz metaloproteinase-9 (MMP-9) na secreção nasal e na matriz extracelular, após a cirurgia sinusal, está aumentada. As células inflamatórias representam a maior fonte do aumento da MMP-9, que está ligada à baixa qualidade da cicatrização.

O estudo de biomarcadores na secreção nasal de indivíduos com RSA e RSC com e sem PN mostra que, independente do tipo de RS, todos os biomarcadores estão aumentados em relação ao grupo controle. A IL-5 e IgE nasal são marcadores específicos da RSC com PN.

A análise das interleucinas IL-4, IL-6, IL-8, IL-11 e do TGF- β na RSC com e sem PN, mostra que a IL-6, IL-8 e IL-11 são marcadores inespecíficos da inflamação sinusal e estão presentes na RSC com e sem PN. Contudo, nos casos de RSC com PN, existe aumento da transcrição do TGF- β em resposta ao uso de IL-4, o que sugere a participação da IL-4 no mecanismo de proliferação do estroma, na formação do pólipo nasal.

O biofilme bacteriano é uma estrutura tridimensional de bactérias agregadas que têm propriedades especiais de resistência aos antibióticos. No estudo de Sanderson et al., o biofilme bacteriano está presente em 14 dos 18 indivíduos estudados e oferece uma possível explicação para a falha na terapêutica antimicrobiana da RSC.

Os receptores eicosanóides (leucotrienos e prostaglandinas) são proteínas que regulam a imunomodulação nas doenças inflamatórias da via respiratória. Perez-Novo

et al. observam aumento dos receptores de leucotrieno no pólipos nasal e a correlação com a inflamação eosinofílica. Já os receptores de prostaglandinas EP1 e EP3 encontram-se diminuídos na PN, enquanto que a prostaglandina EP2 e EP4 estão aumentadas, tanto na PN como na RSCsPN. Sugere-se que esses receptores não estão ligados diretamente com a patogênese da inflamação eosinofílica e podem estar relacionados com outras células inflamatórias.

Sabe-se que o reconhecimento imunológico inato aos patógenos pelas células epiteliais da mucosa nasossinusal desempenha importante papel na patogênese da RSC. A expressão da proteína TLR9 (receptor toll-like) está presente tanto nas células epiteliais normais como na RSC, porém, seu grau de expressão está diminuído na RSC com PN. Esse achado sugere que uma resposta imune inadequada aos patógenos via TLR9 nas células epiteliais da mucosa nasossinusal pode representar o ponto crítico do mecanismo inflamatório da RSC.

A presença de fungos também parece estar relacionada com a patogênese da RSC com muco eosinofílico, pelo fato de as proteínas surfactantes (SP-D) desempenharem importante papel na resposta imune ao *Aspergillus fumigatus* no pulmão. Ooi et al., estudando a mucosa nasossinusal doente e sadia, demonstram pela primeira vez a expressão de SP-D. Nos indivíduos com RSC, a expressão de SP-D encontra-se aumentada, sendo esse aumento regulado pelos alérgenos fúngicos.

O perfil de citocinas na RSCsPN apresenta expressão abundante do INF- γ (citocina Th1) e TGF- β , enquanto que na RSC com PN existe predominância da IL-5 (citocina Th2), ECP e IgE. As maiores concentrações MPO e IL-8 são observadas no pólipo nasal de indivíduos com FC. Como resultado dessas observações, os autores determinaram a sensibilidade e especificidade de todas as citocinas e mediadores inflamatórios estudados, e revelou-se que a ECP, IgE e IL-5 contribuem para diferenciar a PN da RSC e PN com FC, apresentando sensibilidade e especificidade acima de 80%. Isso confirma que os eosinófilos e seus produtos inflamatórios representam a característica marcante da PN, quando comparado com a RSCsPN, e PN associado à FC. Finalmente, a PN com FC pode ser diferenciada da RSC, utilizando os MPO IL-8 e MPO que se encontram aumentados na PN com FC.

5.3 MECANISMOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE CRÔNICA COM PÓLIPOS INFLAMAÇÃO EOSINOFÍLICA

Muitos estudos têm verificado a ação de mediadores eosinofílicos no tecido de pólipos nasais, e demonstraram que diferentes tipos de células produzem esses mediadores. Estudos iniciais de Denburg et al. mostraram que culturas de células epiteliais de pólipos nasais apresentavam potente atividade estimuladora de colônia eosino-

fílica, bem como uma atividade similar à interleucina-3. Os autores sugeriram que o acúmulo de eosinófilos nos pólipos se devia em parte à diferenciação de células progenitoras estimuladas por fatores derivados de populações de células mucosas. Mais tarde, outros mecanismos como uma síntese aumentada de GM-CSF por células epiteliais, fibroblastos, monócitos e eosinófilos, foram sugeridos. De acordo com Hamilos et al. pólipos de pacientes com e sem alergia possuem diferentes perfis de citocinas. Os pólipos “alérgicos” apresentaram maiores densidades teciduais de GM-CSF, IL-3, IL-4, e IL-5 do que os controles; e os pólipos de pacientes não-alérgicos apresentaram maiores densidades teciduais de GM-CSF, IL-3 e IFN- γ . Outros estudos de proteínas em tecido homogeneizado não confirmaram estes resultados. No entanto, encontraram IL-5 em níveis significativamente aumentados em pólipos nasais, quando comparados a controles, e seu aumento foi independente da existência de alergia. Os maiores níveis de IL-5 foram relacionados aos pacientes com asma não-alérgica e intolerância à AAS. Os eosinófilos foram corados positivamente para IL-5, sugerindo um mecanismo autócrino para esta citocina na ativação dos eosinófilos, e uma forte correlação entre a concentração de IL-5 e ECP foi demonstrada mais tarde. O papel chave da IL-5 foi confirmado pelo fato de que o tratamento com anticorpo monoclonal anti-IL-5 do tecido polipóide com infiltrado eosinofílico resultou em apoptose dos eosinófilos e diminuição da eosinofilia tecidual. O conjunto desses estudos sugere que a produção aumentada de IL-5 influencia a predominância e a ativação de eosinófilos em pólipos nasais, independente de atopia. Diversos outros estudos, no entanto, não encontraram diferenças nas quantidades de citocinas encontradas nos pólipos de pacientes alérgicos e não-alérgicos. Wagenmann et al. demonstraram que tanto as citocinas do tipo Th1 quanto as do tipo Th2 estão aumentadas na PN, independentemente dos resultados de testes alérgicos cutâneos. Recentemente, foi estudada a regulação do receptor de IL-5, que existe em duas isoformas: solúvel (efeito antagonista) e transmembrana (transdutora de sinal). Na PN a primeira está aumentada e a segunda diminuída. No entanto, o primeiro estudo utilizando anticorpos anti-IL-5 em pacientes com PN confirmou o papel da IL-5 nesta doença, mostrando que a concentração local de IL-5, e não de seu receptor, foi capaz de prever a resposta clínica ao tratamento. Este estudo confirmou, portanto, experimentos anteriores descritivos e *in vitro*, sugerindo que anticorpos anti-IL-5 representariam uma nova abordagem no tratamento da PN.

Estudos recentes mostraram que pólipos nasais também expressam altos níveis de RANTES e eotaxina, duas das principais quimiotaxinas. Bartels et al. demonstraram que a expressão de mRNA de eotaxina e RANTES estava elevada em pólipos nasais de alérgicos e de não-alérgicos, quando comparados com mucosa nasal normal.

Da mesma forma, Jahnsen et al. encontraram expressão aumentada de mRNA para eotaxina, eotaxina-2 e MCP-4. Outros estudos indicam que a eotaxina, e não o RANTES, em cooperação com a IL-5, representa um papel-chave na atração química e ativação dos eosinófilos, no tecido de pólipos nasais. Estes dados estão de acordo com achados de um estudo recente com 950 pacientes alérgicos e não-alérgicos com PN, que também sugeriu que a atração e a ativação dos eosinófilos se correlaciona principalmente com a expressão aumentada do gene da eotaxina, e não com a expressão de RANTES. A produção aumentada de eotaxina nos pólipos nasais foi recentemente confirmada em comparação com controles e pacientes com RSC.

Estudos de moléculas de adesão celular são relativamente poucos. Trabalhos iniciais de Symon et al. demonstraram que ICAM-1, E-selectina and P-selectina eram bem expressas pelo endotélio do pólipo nasal, enquanto que a expressão de VCAM-1 era fraca ou ausente. Um trabalho elegante de Jahnsen et al., empregando coloração por imunofluorescência de três cores, demonstrou, no entanto, que o número de eosinófilos e a proporção de vasos positivos para VCAM-1 eram significativamente maiores nos pólipos nasais do que na mucosa do corneto dos mesmos pacientes. Além disso, o tratamento com glicocorticóides diminui a densidade de eosinófilos e a expressão de VCAM-1 nos pólipos. A interação entre VLA-4 nos eosinófilos e VCAM-1 nas células endoteliais, é de grande importância não apenas na migração transendotelial de eosinófilos, podendo também modificar sua ativação e funções .

Regulação da matriz extracelular

A expressão de TGF- β_1 e TGF- β_2 , predominantemente por eosinófilos, e seus efeitos na atividade dos fibroblastos e patogênese da PN foram sugeridos em diversos estudos. Esses estudos comparam os níveis dessas proteínas em tecido homogeneizado de pacientes com PN não-tratados ou tratados com corticóides orais, e controles. Pacientes com PN não-tratados e controles apresentaram níveis significativamente mais elevados de IL-5, eotaxina, ECP e albumina, e níveis significativamente menores de TGF- β_1 . Em contraste, o tratamento com corticosteróides reduziu significativamente as concentrações de IL-5, ECP e albumina, e aumentou a concentração de TGF- β_1 . Estas observações sugerem que IL-5 e TGF- β_1 são citocinas com atividades contrárias, com baixas concentrações de TGF- β_1 em pólipos ricos em IL-5. Além disso, apóiam a teoria de que a deposição de albumina e outras proteínas plasmáticas participam do mecanismo patogênico na formação de pólipos nasais, causada pela diminuição da produção de TGF- β_1 . TGF- β_1 é uma potente citocina que estimula a formação de matriz extracelular, tem ação quimiotática para fibroblastos, mas inibe a síntese de IL-5

e diminui o efeito prolongador da sobrevivência de eosinófilos produzido pela IL-5 e GM-CSF. Edema e formação de pseudocistos com apenas poucas áreas de fibrose caracterizam a PN. Um desequilíbrio das metaloproteinases com aumento de MMP-7 e MMP-9 na PN foi recentemente demonstrado, podendo contribuir na formação do edema e acúmulo de albumina.

Papel das enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* (SAEs)

Estudos iniciais mostraram que a concentração tecidual de IgE e o número de células positivas para IgE pode estar aumentado na PN, sugerindo a possibilidade de produção local de IgE. Essa produção local é uma característica da PN, e a quantidade de células plasmáticas produtoras de IgE pode ser mais de 10 vezes maior do que nos controles. A análise da IgE específica revelou uma resposta multiclonal no tecido de pólipos nasais, e anticorpos IgE anti-SAEs em aproximadamente 30% a 50% dos pacientes e 60% a 80% daqueles com PN associada à asma. Um estudo prospectivo recente constatou que a colonização do meato médio pelo *Staphylococcus aureus* é mais freqüente na PN (63,6%) do que na RSC (27,3%), e está relacionada à prevalência de anticorpos IgE anti-enterotoxinas clássicas (27,8% na PN e 5,9% na RSC). Nos casos de associação PN, intolerância a AAS e asma, a colonização do meato médio pelo *Staphylococcus aureus* atingiu 87,5%, anticorpos IgE anti-enterotoxinas foram encontrados em 80% dos casos. As SAEs clássicas, especialmente TSST-1 e *Staphylococcus protein A* (SPA), são grandes indutoras da síntese de IgE multiclonal, por meio de aumento da liberação de IL-4 e da expressão de CD40 nas células T, e de B7.2 nas células B. Além disso, as enterotoxinas estimulam as células T ligando-se à cadeia beta variável dos receptores dessas células, induzindo a produção das citocinas IL-4 e IL-5, ativa diretamente os eosinófilos e prolonga sua sobrevivência, e ainda ativa células epiteliais diretamente, levando à liberação de citocinas. As SAEs ativam ainda as células apresentadoras de antígenos, aumentando sua função. Modelos animais confirmam o importante papel das enterotoxinas estafilocócicas na doença das vias aéreas, com SAEs induzindo resposta inflamatória eosinofílica em camundongos sensibilizados com aplicações das mesmas tanto nas vias aéreas superiores quanto inferiores.

Portanto, as enterotoxinas estafilocócicas induzem reação inflamatória eosinofílica, além da síntese de IgE multiclonal com altas concentrações tissulares de IgE total, sugerindo que as SAEs são no mínimo modificadoras da doença na PN. Achados similares foram recentemente relatados na asma, que sabidamente está associada à PN, e na doença obstrutiva pulmonar crônica (DPOC), estabelecendo, assim, uma ligação entre as vias aéreas superiores e inferiores.

Conclusão

Os mecanismos inflamatórios na RSCsPN provocam alterações histopatológicas, celulares e moleculares que a diferencia da RSC com PN. Vários fatores podem contribuir para o acionamento desses mecanismos: disfunção do sistema mucociliar, infecções virais, bacterianas ou fúngicas, alergia, edema da mucosa, obstrução provocada por variações anatômicas na cavidade nasal ou seios paranasais, fatores ambientais e de receptores celulares do próprio indivíduo.

Apesar de existir sobreposição de algumas alterações encontradas na RSC e PN, a maioria dos estudos sobre as características histopatológicas da RSC descreve como principais achados: hiperplasia de células caliciformes, espessamento da membrana basal, hiperplasia de glândulas submucosas no estroma, infiltrado celular inflamatório crônico, com predominância de linfócitos e neutrófilos.

Observamos alguns pontos discordantes em relação ao tipo de células inflamatórias. Goldwyn et al. e Van Zele et al. demonstram aumento de linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e neutrófilos na RSC, enquanto que Poelzehl et al. não observam diferença estatística na quantidade, linfócitos e neutrófilos entre os grupos.

De forma geral, no processo inflamatório crônico da RSCsPN existe um predomínio linfoplasmocitário com aumento de glândulas secretoras, já na RSC com PN a característica principal está na presença de eosinófilos com edema no estroma.

O tecido ósseo que sustenta a mucosa nasossinusal na RSC também mostra alterações como remodelamento e neosteogênese, sugerindo seu envolvimento na patogênese da RSC.

Em relação ao perfil de citocinas e mediadores inflamatórios, observa-se na RSC um padrão tipo Th1 e aumento de mediadores inflamatórios relacionados com neutrófilos, plasmócitos e linfócitos como o INF- γ , TGF- β , IL-8, MPO. De forma oposta, o padrão Th2 é predominante na PN e os mediadores inflamatórios principais estão relacionados com a presença do eosinófilo como a ECP, IL-5, IgE. Segundo Van Zele et al., diferenciar entidades distintas de doenças baseada em números e concentrações tão pequenas é no mínimo intrigante. Os autores sugerem que estudos com amostras maiores de pacientes possam aumentar a sensibilidade e especificidade desses marcadores.

O conceito de remodelamento das vias aéreas refere-se à conseqüência anatômica da ação da inflamação crônica na via aérea e espelha as alterações decorrentes do próprio processo inflamatório como a hiperplasia epitelial, deposição aumentada de matriz extracelular, degradação e acúmulo de proteínas plasmáticas; além da falta de reparo adequado à lesão crônica. Acredita-se que a compreensão dos mecanismos patogênicos envolvidos no remodelamento da via aérea possa auxiliar na classificação e tratamento da RSC.

Os mecanismos inflamatórios são acionados e perpetuados por inúmeros fatores como a infecção, agentes irritantes, poluentes (agentes físicos e químicos), porém o local em que ocorre toda essa inflamação e suas conseqüentes mudanças estruturais (histopatológicas) e funcionais (mediadores inflamatórios e citocinas) necessitam de uma predisposição genética. Estudos recentes mostram que o reconhecimento imunológico inato aos patógenos pelas células epiteliais da mucosa nasossinusal desempenha importante papel na patogênese da RSC. A expressão da proteína TLR9 está presente tanto nas células epiteliais normais como na RSC, porém, seu grau de expressão está diminuído na RSC com PN. Esse achado sugere que uma resposta imune inadequada aos patógenos via TLR9 nas células epiteliais da mucosa nasossinusal pode representar o ponto crítico do mecanismo inflamatório da RSC.

6 DIAGNÓSTICO

6.1 SINAIS E SINTOMAS

6.1.1 Rinossinusites agudas

A grande maioria dos casos de RS é viral. Em alguns casos pode haver superinfecção bacteriana e mais raramente a RS já se inicia como um quadro bacteriano. A suspeita de uma RS bacteriana após um quadro viral deve ser levantada se houver permanência dos sintomas após 10 dias, ou piora destes sintomas após cinco dias. Porém, não existe nenhum sintoma específico para o diagnóstico etiológico (viral x bacteriano) das RSs. Os mais frequentemente observados são:

Obstrução nasal e congestão facial: Apesar de serem sintomas muito inespecíficos, eles estão presentes em grande parte dos pacientes com RSA, sejam virais ou bacterianas, além de poderem estar presentes também em quadros de crises alérgicas). A avaliação da obstrução nasal é subjetiva, variando de indivíduo para indivíduo, porém existem testes que tentam avaliar estes sintomas objetivamente. Os testes objetivos que têm melhor correlação com as queixas clínicas são os que medem fluxo (rinomanometria, *peak flow* nasal), e não os que medem área (rinometria acústica).

Rinorréia: A presença de secreção nasal, seja anterior ou posterior, é um sintoma muito sugestivo de RSA, apesar de muitas vezes o grau de congestão nasal ser elevado e o paciente apresentar dificuldade em eliminar estas secreções. Não existe um exame que avalie objetivamente a quantidade de secreção nasal satisfatoriamente. Na maioria dos casos, quando a secreção é aquosa ou mucóide, podemos supor que se trata de um quadro inicial viral ou alergia. À medida que a presença de bactérias vai aumentando, temos uma transformação da secreção em mucopurulenta, purulenta, e, finalmente, se houver algum

grau de destruição da mucosa, a secreção pode apresentar sinais de sangramento. Entretanto, esta é a situação clássica, não podemos esquecer que podemos observar secreção purulenta também em infecções virais.

Dor ou pressão facial: A dor pode estar presente tanto nas RSs virais quanto bacterianas. Nos quadros virais ela tende a ser mais difusa, porém pode ser muito intensa. A dor causada por uma RS bacteriana é classicamente em peso, não-pulsátil e piora com a inclinação da cabeça para frente. Pode haver dor dentária referida, que piora com a mastigação. Apesar da crença popular de relacionar dor de cabeça a quadros de sinusite, este sintoma, apesar de freqüente, não é específico para o diagnóstico. Estudos que tentaram relacionar a dor a achados objetivos de infecção (aspirados, TC) ou ao seio acometido tiveram resultados pouco convincentes.

Hiposmia ou anosmia: As alterações de olfato nas RSs bacterianas podem ocorrer por obstrução nasal, dificultando o acesso das partículas odoríferas à região olfatória ou à influência das secreções purulentas presentes na cavidade nasal (cacosmia). Além disso, tanto infecções virais como bacterianas podem causar lesões diretas no epitélio olfatório.

Outros: Outros sintomas que podem estar presentes nos quadros de RS bacteriana são: plenitude auricular, causada pela drenagem de secreções na região do óstio faríngeo da tuba auditiva. Tosse (seca ou produtiva) pelas secreções que drenam posteriormente pela rinofaringe. Irritação faríngea, laríngea e traqueal, causando dor de garganta e rouquidão, além de outros sintomas à distância, como aqueles de vias aéreas inferiores, febre, tontura e mal-estar, que vão depender da severidade da infecção e da predisposição de cada paciente.

A avaliação subjetiva destes sintomas deve levar em conta sua intensidade, sua duração e o quanto estes sintomas afetam a qualidade de vida dos pacientes. Para estudos científicos, a avaliação da intensidade normalmente é feita através de questionários e pode incluir termos como discreto, moderado e severo, utilizar números, ou uma escala analógico-visual. Na avaliação da duração, podemos utilizar os termos sintomático ou assintomático em um determinado período de tempo (horas por dia, dia por semana, etc.).

Sinais

Os sinais mais sugestivos de RS bacteriana (Quadro 2) são:

À inspeção e palpação: Edema periorbitário, sem hiperemia ou sinais infecciosos, que neste caso levantariam suspeita de alguma complicação. Halitose, causada pela presença de secreções purulentas em fossas nasais e drenando pela rinofaringe. Dor à palpação facial correspondente à região dos seios (maxilar, frontal e etmoidal).

À rinoscopia anterior: Presença de edema e hiperemia

de conchas nasais. Após vasoconstrição (não necessariamente) podemos observar a presença de secreção em região de meato médio ou nas fossas nasais, e a característica desta secreção pode sugerir uma possível etiologia (viral ou bacteriana). A drenagem de secreções também pode ser visualizada através da rinoscopia posterior.

À oroscopia: Drenagem posterior de secreção mucopurulenta é sugestiva de RS bacteriana. Hiperemia da parede posterior da orofaringe pode estar presente tanto nos quadros virais como bacterianos.

Apesar de sempre ser a avaliação inicial, devemos lembrar que mesmo em mãos experientes, a avaliação clínica tem sensibilidade e especificidade de 69% e 79%, respectivamente, o que muitas vezes pode tornar necessário o uso de outras ferramentas diagnósticas.

Quadro 2 - Sinais sugestivos de rinosinusite bacteriana

- Edema periorbitário, sem hiperemia ou sinais infecciosos, que neste caso levantariam suspeita de alguma complicação.
- Halitose, causada pela presença de secreções purulentas.
- Dor à palpação facial correspondente à região dos seios (maxilar, frontal e etmoidal).
- Secreção em região de meato médio ou nas fossas nasais.
- Drenagem posterior de secreção mucopurulenta.
- Hiperemia da parede posterior da orofaringe.

6.1.2 Rinosinusite crônica

O principal diferencial entre os quadros de RSA e RSC é em relação à duração dos sintomas (> 12 semanas). Apesar de a maioria dos sintomas encontrados nos pacientes com RSC serem muito semelhantes aos encontrados na RSA, algumas características são distintas e devem ser salientadas. Entretanto é importante lembrar que nos quadros de agudização de quadros crônicos podemos encontrar os mesmos sintomas dos quadros agudos.

Nas RSC a presença de obstrução e congestão nasal é bem menos freqüente, e quando presente está normalmente associada a outros fatores, como desvios septais, rinite alérgica e outros.

A rinorréia tende a se apresentar em menor quantidade nos casos crônicos, podendo ser de característica aquosa, mucóide ou mucopurulenta. Ela pode ser evidente pela narina, ou, como é menos abundante, ser perceptível apenas como drenagem retronasal.

A tosse é um sintoma comum, especialmente em crianças, e geralmente é improdutivo. Por vezes pode ser o único sintoma presente em casos de RSC. Apresenta pe-

ródos de exacerbação à noite e está associada à rinorréia retrorinal que provoca inflamação secundária da faringe. A tosse também pode decorrer da liberação de mediadores inflamatórios na mucosa nasossinusal inflamada, que estimulam a mucosa traqueobrônquica e os reflexos nasopulmonares.

A dor facial é um sintoma pouco freqüente nos quadros crônicos, e quando presente, sugere um episódio de reagudização.

Alterações olfatórias podem ocorrer, principalmente pela presença de secreções patológicas ou pela destruição do epitélio olfatório pelo quadro infeccioso prolongado.

6.1.3 Rinossinusite crônica com polipose

Nos casos de RSC associada à polipose, os sintomas são muito semelhantes aos casos sem esta associação. Porém, a depender da quantidade de pólipos presentes nas cavidades nasais o sintoma de obstrução nasal pode ser exuberante. Além disso, pacientes que apresentem polipose etmoidal podem apresentar congestão nasal e pressão facial constantes.

Os quadros de polipose também costumam apresentar alto grau de distúrbios olfatórias, principalmente anosmia e hiposmia. Isto ocorre, pois os pólipos obstruem a passagem das substâncias odoríferas dissolvidas no ar até as regiões de epitélio olfatório.

6.2 EXAMES

O diagnóstico e o manejo da RS podem ser difíceis quando baseados exclusivamente na história clínica. Assim sendo, exames objetivos são cada vez mais necessários para determinar com precisão a presença ou não de RS. Os dois métodos objetivos de avaliação mais utilizados pelo otorrinolaringologista são a endoscopia nasal e a TC de seios paranasais.

Rinoscopia: É um exame que deve ser realizado rotineiramente antes e após a aplicação de vasoconstritor tópico sobre a mucosa nasal. A rinoscopia anterior possibilita definir o aspecto da mucosa nasal, especialmente ao nível da concha inferior e do septo nasal, assim com a presença e o aspecto de secreções no interior da cavidade nasal. O exame não é adequado para a avaliação minuciosa do meato médio e das regiões superiores e posteriores do nariz.

Endoscopia: A endoscopia nasal permite examinar todas as porções da cavidade nasal e possibilita a análise macroscópica detalhada da mucosa nasal e sinusal, caso o paciente tenha sido operado anteriormente. Ajuda a identificar eritema, edema, pólipos, crostas, sinéquias, cicatrizes, o aspecto do muco nasal e a presença de mucopus ou secreção francamente purulenta em qualquer parte da cavidade nasal ou rinofaringe. Escores semiquantitativos

podem ser aplicados às alterações verificadas na endoscopia para o estadiamento, por exemplo, da polipose.

É um exame obrigatório na avaliação e tratamento de pacientes com sintomas persistentes, recorrentes ou crônicos. Além de auxiliar no diagnóstico, a técnica permite a obtenção de material para exames bacteriológicos de forma não-invasiva. Contudo, é importante salientar que um exame endoscópico normal não exclui RS.

Imagem: Apesar de a RS poder ser diagnosticada na maioria dos pacientes apenas pela história clínica e pelo exame físico (endoscopia), pacientes com doença persistente ou recorrente geralmente requerem exames de imagem.

- Raio X simples - É uma técnica cada vez menos valorizada pelos otorrinolaringologistas. Nos casos agudos, o RX simples é dispensável visto que a história clínica e o exame físico otorrinolaringológico são suficientes. Quando solicitado deve ser na posição ortostática. Nos casos recorrentes ou crônicos não avalia adequadamente o meato médio, o COM, o recesso frontal, o recesso esfenoidal, assim como os 2/3 superiores da cavidade nasal.

- Tomografia computadorizada (TC) - É considerada hoje a técnica de imagem de escolha para a avaliação da RS. Está especialmente indicada nos casos de difícil resposta ao tratamento clínico, nos casos recorrentes ou crônicos, na vigência de complicações e para o planejamento cirúrgico. Tradicionalmente, apenas cortes coronais e axiais são solicitados. Com o desenvolvimento de tomógrafos de última geração multislice, reconstruções tridimensionais nos cortes coronal, axial permitem o estudo minucioso da anatomia de todos os seios paranasais e suas vias de drenagem, além da possibilidade de visualização sagital.

Apesar de sua alta sensibilidade, a especificidade das alterações observadas na TC e demais exames de imagem deve ser interpretada com cautela. Em muitos casos, é difícil a diferenciação entre o espessamento de mucosa, a presença de secreções e a presença de cicatrizes fibrosas, por exemplo. Outro fator a ser considerado é que nem sempre se observa correlação entre os achados tomográficos e os clínicos com os achados trans e/ou pós-operatórios.

Apesar disto, a TC é hoje utilizada como método padrão para o estadiamento da RS. Vários sistemas de estadiamento existem e a maioria se baseia na presença e quantidade de doença inflamatória no interior dos seios paranasais. O sistema mais aceito para fins de pesquisa é o de Lund-McKay (Tabela 1).

Um dos problemas da classificação de Lund-McKay é o amplo espectro de pacientes que podem se classificados como grau 1. Opacificação parcial vai desde 10% até 90% do seio comprometido. Um paciente com 10% (grau 1) que melhore com o tratamento clínico ou cirúrgico pode passar a grau 0 (sem anormalidade). Contudo um paciente, com 90% de opacificação (também grau 1) que

Tabela 1 - Sistema de estadiamento de Lund-McKay

Seios paranasais	Direito	Esquerdo
Maxilar0, 1, 2		
Etmóide anterior0, 1, 2		
Etmóide posterior0, 1, 2		
Esfenóide0, 1, 2		
Frontal0, 1, 2		
Complexo óstio-meatal0* ou 2*		
Pontos totais para cada lado		

0 = sem anormalidades; 1 = opacificação parcial; 2 = opacificação total

0* = não-ocluído e 2* = ocluído

melhore 70% com o tratamento clínico ou cirúrgico, passa a ter ainda 20% de opacificação e, portanto, apesar da substancial melhora, segue classificado no mesmo grupo, grau 1 (opacificação parcial). Desta forma, Meltzer et al. propuseram uma modificação do sistema de estadiamento proposto por Lund-McKay. Basicamente é o mesmo sistema, contudo o grau 1 é dividido em 3 subgrupos 1A (1-33% de opacificação), 1B (34-66% de opacificação) e 1C (67-99% de opacificação).

É importante ressaltar que o exame deve ser solicitado idealmente, fora das fases agudas da doença (exceto suspeita de complicações).

- Ressonância magnética (RM) - A RM fornece importantes informações sobre a mucosa e demais tecidos moles. É superior à TC em demonstrar o alastramento dos processos nasossinais para além dos limites dos seios paranasais, como as órbitas e o compartimento intracraniano. A técnica é sempre utilizada para o diagnóstico e estadiamento de tumores e tem a capacidade de diferenciar doença inflamatória infecciosa por bactérias ou vírus de doença de origem fúngica.

- Outros - Tanto a transluminação como a ultrasonografia não são muito valorizadas pelos otorrinolaringologistas em função de altos índices de falso positivo e falso negativo, sendo considerados exames de baixa especificidade e baixa sensibilidade.

Bacteriologia: Para a determinação da microbiologia da RS e/ou sua resposta ao tratamento, as amostras de secreção sinusal devem obrigatoriamente ser coletadas sem a contaminação da flora respiratória ou oral normal. A bacteriologia está indicada preferencialmente para casos recorrentes ou crônicos ou ainda de difícil resposta aos tratamentos mais convencionais (ex.: pacientes imunodeprimidos entre outros). As duas técnicas mais utilizadas são a punção do seio maxilar e a endoscópica. A punção do seio maxilar permite a aspiração de secreções e pode ser realizada pela fossa canina ou pelo meato inferior. A endoscopia nasal permite a colocação de um microswab no meato médio ou mesmo a coleta de material por as-

piração, sendo menos invasiva e de menor morbidade do que a punção. Uma metanálise recente mostrou uma acurácia de 87% para a cultura do meato médio assistida por endoscopia em relação à punção e aspiração pela fossa canina para RS maxilar aguda. Análise quantitativa é importante, pois a probabilidade de o organismo revelado ser o agente responsável pela infecção local e não simplesmente contaminação aumenta caso a densidade de bactérias for alta (maior ou igual a $10^3 - 10^4$ cfu/mL).

Citologia nasal e biópsia: A presença de eosinófilos na secreção nasal pode indicar a presença de alergia enquanto que a de neutrófilos, processo infeccioso. Contudo, a citologia nasal não é usualmente indicada para o diagnóstico de RS e, isoladamente, não pode diagnosticar rinite alérgica. O exame anatomopatológico, contudo, pode ser indicado para excluir a presença de neoplasias, vasculites ou doenças auto-imunes (granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, policondrite recidivante) e para o estudo de pólipos nasais.

Função mucociliar

- Clearance mucociliar: Para a avaliação geral do clearance mucociliar são utilizados a sacarina ou radioisótopos. Apesar da avaliação por meio de radioisótopos ser mais objetiva, é o teste da sacarina o mais utilizado em função de sua simplicidade, segurança e baixo custo. Contudo, a observação de um teste da sacarina alterado (> 30 minutos) não diferencia entre disfunção ciliar primária ou secundária.

- Outros: A avaliação da frequência do batimento ciliar com microscopia com contraste de fase ou por outras técnicas de cultura e a avaliação da ultra-estrutura ciliar por meio de microscopia eletrônica de transmissão ou de varredura também são utilizados para a definição mais detalhada da arquitetura e função ciliar e podem levar a diagnósticos mais específicos, como a discinesia ciliar primária.

Testes específicos da permeabilidade nasal: Rinomanometria (aferição do fluxo aéreo) e rinometria acústica (aferição de área e volume nasal) quantificam a magnitude do sintoma 'obstrução nasal' num determinado momento, mas não contribuem para o diagnóstico de RS.

Olfato: O olfato pode ser aferido de forma qualitativa e/ou quantitativa. Contudo, estes testes não são utilizados para o diagnóstico de RS, mas sim, para determinar a função olfativa propriamente dita e acompanhar sua resposta aos tratamentos empregados, quer seja clínico e/ou cirúrgico. O teste mais popular e utilizado, especialmente na América do Norte é o da Universidade da Pensilvânia chamado de University of Pennsylvania Smell Identification Test - UPSIT (Sonsonics, Inc.) São placas impregnadas com odores diversos microencapsulados que o sujeito em teste raspa e cheira.

Outros testam o limiar olfativo, apresentando ao paciente diluições seriadas de determinados odores puros como, por exemplo, o pm carbinol. Vários outros testes e exames existem, incluindo a avaliação do potencial evocado olfativo, e a revisão dos mesmos vão além dos objetivos desta diretriz.

Laboratório: Vários exames laboratoriais podem ser importantes tanto para o diagnóstico como para o acompanhamento da resposta aos tratamentos empregados. Citamos a proteína C reativa que pode ser importante, somado a história clínica e exame físico no diagnóstico de exclusão de infecção bacteriana. Outros são a pesquisa de cloro no suor (FC), imunoglobulinas totais e específicas (imunodeficiências, RS alérgica por fungo), complemento (CH50, CH100), anticorpo citoplasmático antineutrofílico (c-ANCA – granulomatose de Wegener), enzima conversora da angiotensina (sarcoïdose), entre outros.

7 IMPACTO DAS RINOSSINUSITES NA QUALIDADE DE VIDA

Para estudar qualidade de vida em pacientes com RS é preciso diferenciar três conceitos básicos: saúde, status de saúde e qualidade de vida. Saúde é definida como bem-estar físico, mental e social, segundo a Organização Mundial de Saúde. Status de saúde refere-se às limitações físicas, sociais e emocionais e disabilities do paciente e pode ser determinada por médicos ou outros profissionais da saúde. A qualidade de vida é avaliada a partir da experiência pessoal e reflete, além do estado de saúde, outras circunstâncias da vida do paciente.

Para avaliação da qualidade de vida, utilizam-se questionários validados, com medições da saúde no aspecto físico, mental e social, que verificam o impacto da doença, do tratamento ou do ambiente sobre a vida do ser humano. Esses questionários são importantes no desenvolvimento de políticas de saúde nas áreas de profilaxia e/ou tratamento de doenças.

Questionários pré-estabelecidos podem avaliar tanto aspectos gerais quanto específicos das doenças. Este conceito foi proclamado por Lembcke, que afirma que a melhor medida de qualidade de vida é aquela que objetiva prolongar a vida, aliviar o estresse, restaurar a função e prevenir a incapacidade.

Questionário para avaliação do impacto na qualidade de vida não-específico

Medical Outcomes Study Short Form 36 (SF-36)

Trata-se do questionário mais utilizado e melhor validado atualmente. Pode ser aplicado para qualquer doença, inclusive a RS, constituindo de medições gerais (não-específicas). É composto por oito aspectos: limitação

física, estado de saúde, dor corporal, limitação em todas as atividades, vitalidade, limitação social, saúde mental e limitação emocional. Está validada em vários idiomas (França, Espanha, Alemanha, Austrália). É auto-aplicável para pessoas maiores de 14 anos. Scores mais altos indicam melhor qualidade de vida (0-100). Foi aplicado em RSC para avaliar pré e pós-operatório (grau de evidência B).

Questionários de avaliação específicos

Existem questionários específicos para análise de qualidade de vida em doenças nasossinusais, especialmente RS e rinites alérgicas. Além dos sintomas específicos nasossinusais, inclui-se avaliação de aspectos físicos, funcionais, emocionais e sociais. Alguns analisam a duração dos sintomas, outros, sua gravidade. Estes questionários verificam o impacto da RS na qualidade de vida e a eficácia dos tratamentos clínico e cirúrgico. No Brasil, utiliza-se questionários traduzidos, pois ainda não foram validados, em português, questionários sobre qualidade de vida em pacientes com RS (consistência, aplicabilidade e confiabilidade).

Os questionários doença-específica relacionada à qualidade de vida são:

Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM): 31 itens divididos em 7 domínios; 20-Item SinuNasal Outcome (SNOT-20) foi uma modificação validada do RSOM-31, com intenção primária de avaliação de tratamento da RS.

Sinonasal Outcome Test 16 (SNOT 16) e o 11 Point Sinonasal Assessment Questionnaire (SNAQ-11) são outros questionários modificados a partir desses acima e relacionados à qualidade de vida de portadores de RS.

Chronic Sinusitis Survey (CSS): 6 itens avaliando severidade e duração de sintomas e tratamento (medicação), validado; indicado para avaliação de RSC (elevada sensibilidade para mudança clínica após período longo); scores maiores indicam melhor qualidade de vida.

Rhinosinusitis Disability Index (RSDI): 30 itens sobre sintomas nasossinusais específicos e limitação funcional; semelhante ao RSOM 31; não permite indicação do sintoma mais importante; tem questões gerais semelhantes ao SF-36.

The Chronic Rhinosinusitis Type Specific Questionnaire: 3 formulários (sintomas nasossinusais antes e depois do tratamento e classificação clínica da RS); exige tempo para preencher.

Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ): validado, porém, muito específico para avaliar rinite e conjuntivite alérgicas; sem relevância para RSs.

Rhinosinusitis Quality of Life Survey (Rhino QoL): validado; tem 17 itens (frequência, incômodo e impacto dos sintomas); para RSC, mas para RSA tem falha na consistência.

Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5): 5 itens (infecção nasossinusal, obstrução nasal, sintomas

alérgicos, stress emocional e limitação da atividade); indicado para criança com sintomas nasossinusais persistentes; validado.

Questionário Segundo Damm: 7 itens sobre sintomas nasossinusais e a severidade destes e seu impacto (obstrução nasal, descarga retro-faríngea, cefaléia, hiposmia, Síndrome Seca respiratória, queixas de asma); teste não validado; único que avalia a intensidade do sintoma.

Resultados

• Gerais

A RSC tem pior impacto na qualidade de vida quando comparado à artrite reumatóide, diabetes insulino-dependente e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), sendo o pior impacto na dor corporal e limitação social, segundo Gliklich e Metson. O SF-36 mostrou diferença significativa nos oito domínios, quando comparado a indivíduos normais (grau de evidência B).

Há uma variação no impacto da RS na qualidade de vida de diferentes populações, atribuída às influências culturais. Em Taiwan, demonstrou-se que entre as mulheres este impacto foi maior que o de migrânea ou o de câncer de mama em estágio inicial. A aplicação do SF-36 na população taiwanesa apresentou scores piores que o estudado na população americana por Gliklich e Metson; com elevada deterioração principalmente do aspecto emocional, mesmo sem causar limitação física (grau de evidência B).

Estudo analisou o impacto da depressão nos pacientes com RSC. Os pacientes depressivos tiveram mais dor e impacto negativo na atividade física. Esses pacientes também apresentaram menor resposta ao tratamento cirúrgico por via endoscópica.

• Específicos

A avaliação pelo SNOT-20 mostrou que os sintomas de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes com RS são: secreção nasal espessa, descarga posterior, fadiga, má qualidade do sono e cansaço ao acordar. Damm demonstrou que a RSC influenciou na qualidade de vida em 94% dos pacientes, sendo que 74% a caracterizaram como grave ou intolerante, devido à obstrução nasal, descarga posterior, cefaléia, hiposmia e/ou Síndrome Seca (evidência B). Nas crianças, os fatores de maior impacto na qualidade de vida são obstrução nasal, infecção sinusal, uso de medicações, estresse emocional, sintomas alérgicos e limitações nas atividades.

Estudos utilizando o TyPE e o SF-36 mostraram que a RS associado à asma e alergia causa maior impacto na vitalidade e na percepção da saúde geral dos pacientes que a rinosinusite isolada (RSI).

Radenne et al. utilizaram o questionário SF-36 para comparar rinite alérgica e RScPN. Ambos diminuem a

qualidade de vida, mas a PN apresenta maior impacto, principalmente na vitalidade, saúde geral e dor. A saúde mental é mais afetada que a física e não há mudança no emocional. A associação com a asma piora a vitalidade, a dor e a função física, porém, isoladamente, a PN causa maior impacto que a asma.

A PN associada à bronquiectasia não piora os scores no SF-36, segundo Guilemani et al. Portanto, não provoca impacto adicional na qualidade de vida.

Um estudo prospectivo e randomizado envolvendo pacientes com RSC e PN comparou o tratamento clínico de três meses utilizando macrolídeo com a cirurgia endoscópica nasossinusal. Durante o seguimento de 3, 6, 9 e 12 meses, analisaram-se sintomas nasais, SNOT-20, SF-36, óxido nítrico expirado, rinometria acústica, teste da sacarina e endoscopia nasal. Foram randomizados 90 pacientes, sendo disponíveis para análise 40 cirúrgicos e 38 tratados clinicamente. Houve melhora significativa em todos os parâmetros objetivos e subjetivos nos dois grupos, sem diferenças entre os tipos de tratamentos, exceto no volume nasal (rinometria) que foi maior nos pacientes operados. Este trabalho confirmou a confiabilidade da medida subjetiva da qualidade de vida com parâmetros objetivos (evidência B).

Vários estudos confirmam a melhora na qualidade de vida nos pacientes com RSC e PN submetidos à cirurgia endoscópica, com seguimento de até 3 anos. Damm et al. demonstraram melhora de 85% na qualidade de vida, sendo que a melhora clínica ocorreu em 76,4%, e a hiposmia foi o sintoma que persistiu após cirurgia. Estudo aplicando RSI demonstrou que a cirurgia endoscópica provocou menor impacto nos sintomas hiposmia, febre, dor dentária, halitose e tosse. Além disto, houve redução no uso de anti-histamínicos (AH) e antibióticos e aumento do corticóide tópico. Radenne et al. verificaram que a cirurgia endoscópica nasal na polipose maciça associada à asma melhorou a obstrução nasal e a qualidade de vida, reduziu a necessidade de uso de medicações para asma, mas não alterou parâmetros pulmonares objetivos (PFP). A aplicação do SF-36 e SSC para avaliar benefício da cirurgia endoscópica nasossinusal nos 3, 6 e 12 meses de seguimento, mostraram melhora significativa na qualidade de vida, mas não houve diferença durante seguimento. Os pacientes com menores scores no pré-operatório mantiveram os menores scores no pós-operatório, demonstrando menor impacto da cirurgia quando o paciente tem poucos sintomas.

A qualidade de vida na cirurgia osteoplástica com obliteração do frontal melhorou em apenas 48,7% dos pacientes. Pacientes foram avaliados após tratamento com cirurgia sinusal convencional (acesso de Dencker) utilizando SF-36 e McGill Pain Questionnaire-Dutch Language Version (MPQ) e observou-se melhora da dor e da limitação física, porém os outros 6 domínios não se modificaram.

Wabnitz et al. verificaram, em estudo prospectivo, a correlação entre sintomas, SSC e SNOT-20, estadiamento da TC de seios paranasais (classificação Lund/Mackay) nos pacientes com RSC. Não houve diferença estatística entre scores dos questionários de qualidade de vida e o estadiamento da tomografia, sugerindo uma falha dos questionários na avaliação da severidade da RS.

A avaliação da qualidade de vida na RS é uma forma de quantificar o impacto da doença e a eficácia do seu tratamento na vida do paciente. Entretanto, há a necessidade de validação de questionários para a população brasileira e novos estudos multicêntricos randomizados para torná-los instrumentos importantes na determinação das condutas nos pacientes com RS.

8 TRATAMENTO

8.1 ANTIMICROBIANOS EM RINOSSINUSITES

8.1.1 Rinossinusite aguda

O principal objetivo do uso de antibióticos na RSA é erradicar a bactéria do local da infecção, fazendo com que o seio acometido volte ao seu estado normal, diminuir a duração dos sintomas, prevenir complicações impedir que o processo se torne crônico.

O tratamento antimicrobiano das RSs, tanto agudas como crônicas, geralmente é realizado de maneira empírica, baseados em dados microbiológicos (culturas e sensibilidade a antimicrobianos in vitro) e de trabalhos publicados na literatura. Particularmente na sinusite maxilar aguda, a antibioticoterapia tem demonstrado eficácia em casos moderados e graves, diminuindo o tempo de resolução dos sintomas. Em pacientes portadores de RSA leve, previamente saudáveis, as medidas terapêuticas gerais e coadjuvantes podem ser suficientes para resolução rápida da sintomatologia sem a necessidade do uso de antibióticos).

Na RSA em adultos e crianças, os agentes etiológicos mais comuns, correspondendo a mais de 70% dos casos, são o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*; menos frequentes a *Moraxella catarrhalis*, o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus beta hemolytic*. O tratamento antimicrobiano deve, portanto, obrigatoriamente ser eficaz contra o pneumococo e *Haemophilus influenzae*.

A utilização de antibióticos, notadamente na RS, tem sido objeto de revisões da literatura e estudos comparativos entre diversos antimicrobianos e a amoxicilina tem demonstrado a mesma eficácia.

Nas RSs bacterianas, a seleção do antibiótico deve levar em consideração a gravidade da doença, sua evolução e exposição recente à antibioticoterapia. Os pacientes são divididos em duas categorias: aqueles com sintomas

leves que não fizeram uso de antibióticos nas últimas 4 a 6 semanas e aqueles com sintomas leves, mas que usaram antibiótico nas últimas 4 a 6 semanas, ou com doença moderada-grave independente do uso prévio de antibióticos.

Recomendações para terapia inicial em adultos com doença leve, que necessitem de antibioticoterapia, e que não fizeram uso de antibióticos nas últimas 4 a 6 semanas incluem: amoxicilina, amoxicilina-inibidores da Beta lactamase, cefalosporinas de segunda geração (axetil cefuroxima, cefprozil, cefaclor). A trimetoprima-sulfametoxazol, doxiciclina, e os novos macrolídeos (azitromicina, claritromicina ou roxitromicina) podem ser consideradas para pacientes com alergia aos antibióticos beta lactâmicos, estimando-se, porém uma falha no tratamento em 20% a 25% dos casos (Tabela 2).

Tabela 2 - Rinossinusite aguda

Antibióticos	Adultos	Crianças
Amoxicilina	1.5- 4 g/dia c/ 8 ou 12h	45-90 mg/kg/dia
Amoxicilina + inibidor de beta lactamase	1.5- 4g / 250 mg/ dia c/ 8 ou 12h	45-90 mg/6.4 mg/kg/dia
Cefalosporinas de 2a geração	500 mg-1g /dia c/ 12h	15-30 mg/kg/dia
Macrolídeos	500 mg /dia c/ 12 ou 24h	10-15 mg/kg/dia- 1x ou 2x dia
Sulfametaxazol-trimetoprima	1600 mg + 320mg /dia c/ 12h	30 mg/kg + 6 mg/kg/dia
Doxiciclina	200 mg /dia c/12h, 1o dia, após 100 mg c/24h	
Ceftriaxona	1 g/dia / 5dias c/ 24h	50 mg/kg/dia / 5dias
Levofloxacino	500 mg /dia c/ 24h	
Moxifloxacino	400 mg /dia c/24h	
Gemifloxacino	320 mg c/ 24h	

Recomendações para terapia inicial para adultos com doença leve que receberam antibióticos nas últimas 4 a 6 semanas, ou adultos com doença moderada-grave, independente de terem ou não usado antibióticos, inclui as seguintes possibilidades: altas doses de amoxicilina-clavulanato, fluorquinolonas respiratórias: levofloxacina, moxifloxacino e gemifloxacino. Ceftriaxona, na dosagem de 1 g/dia IM ou EV por cinco dias.

Recomendações para terapia inicial para crianças com doença leve, e que não fizeram uso de antibióticos nas últimas 4 a 6 semanas incluem: amoxicilina, amoxicilina-inibidores de beta lactamase, cefalosporinas de segunda geração (axetil cefuroxime, cefprozil, cefaclor). Trimetoprima-sulfametoxazol, macrolídeos (azitromicina, claritromicina e roxitromicina) podem ser consideradas se

o paciente apresenta alergia aos antibióticos betas lactâmicos. É importante lembrar que estes últimos possuem ação limitada sobre a maioria dos patógenos, havendo a possibilidade de falha no tratamento (Tabela 3).

A recomendação para terapia inicial em crianças com doença leve, que fizeram uso de antibióticos nas últimas 4 a 6 semanas, ou em crianças com doença moderada-grave, inclui altas doses de amoxicilina-inibidores de beta lactamase e cefalosporinas de segunda geração (Axetil cefuroxime, cefprozil e cefaclor). Trimetoprima-sulfametoxazol, azitromicina ou claritromicina, são recomendados se o paciente apresenta histórico de reação alérgica Tipo I aos antibióticos betas lactâmicos. Ceftriaxona, na dosagem de 50 mg/kg por dia IM ou EV por cinco dias.

A resistência antibacteriana dos patógenos predominantes na RSA, tais como *Staphylococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, tem aumentado e com variações consideráveis em todo o mundo. A escolha do agente antibacteriano pode não ser o mesmo para todas as regiões, e esta escolha vai depender do grau de resistência local e do fator etiológico da doença.

A duração do tratamento recomendado é de 10 a 14 dias, dependendo da gravidade e evolução do quadro clínico.

8.1.2 Rinossinusite crônica

É significativamente mais difícil avaliar a eficácia dos antibióticos no tratamento da RSC comparado com a RSA, devido ao conflito em termos da terminologia e definição do quadro clínico da RSC na literatura.

Embora a etiologia exata da inflamação associada com a RSC permaneça incerta, a presença de bactéria no nariz e seios paranasais tem sido bem documentada. Então, é possível supor que a bactéria pode desempenhar um papel direto ou indireto no desenvolvimento ou perpetuação da RSC? Apesar desta questão não estar totalmente esclarecida, a antibioticoterapia tem sido a forma mais comum no tratamento da RSC prescrito pelos médicos. Trabalhos têm demonstrado a eficácia dos antibióticos no tratamento da RSC. Porém, é importante enfatizar que até o presente momento não existe na literatura, nenhum estudo randomizado placebo controlado sobre a eficácia do antibiótico no tratamento da RSC.

Na RSC a terapêutica antimicrobiana é, geralmente, coadjuvante, devendo a cobertura ser eficaz contra os microorganismos aeróbios acima considerados, além das bactérias anaeróbias estritas. Considerando a maior prevalência de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase negativos* nos quadros crônicos e a associação possível com bactérias anaeróbias, a clindamicina ou a combinação de amoxicilina com clavulanato de potássio são uma boa opção terapêutica. A utilização do metronidazol associado a uma cefalosporina de primeira geração

(cefalexina) ou segunda geração (cefprozil, axetil cefuroxime, cefaclor), ativas contra *Staphylococcus aureus*, pode ser considerada. As fluoroquinolonas respiratórias também podem ser utilizadas na RSC. Na criança, por uma maior probabilidade da presença de *Haemophilus influenzae* resistente aos betalactâmicos e de *pneumococcus* com mutações na proteína receptor de penicilina, o uso de amoxicilina em doses usuais (45 mg/kg) deve ser evitado nos casos crônicos. A Amoxicilina é geralmente em doses maiores (90 mg/kg/dia) e preferencialmente associado aos inibidores de beta lactamase (Tabela 3).

Tabela 3 - Rinossinusite crônica

Antibióticos	Adultos	Crianças
Amoxicilina + clavulanato	1,5 a 4 g/250 mg/dia c/ 8 ou 12h	90 mg/6.4 mg/kg/dia
Clindamicina	900-1.800 mg/dia c/ 8h	10-30 mg/kg/dia
Metronidazol + cefalexina	1,2 g + 1,5 g/dia c/ 8 h	15 mg/kg/dia + 25-50 mg/kg/dia
Metronidazol + cefuroxime	1,2g + 500 mg-1 g/dia c/ 12h	15 mg/kg/dia + 25-30 mg/kg/dia
Metronidazol + cefprozil	1,2g + 500 mg-1 g/dia c/ 12h	15 mg/kg/dia + 15 mg/kg/dia
Moxifloxacino	400 mg/dia c/ 24h	
Levofloxacina	500 mg/dia c/ 24h	
Metronidazol + cefalosporina de 1a ou 2a geração		

O tempo de tratamento estará na dependência de outras medidas terapêuticas, incluindo o tratamento cirúrgico, mas pode ser utilizado de três a seis semanas.

Em pacientes imunocomprometidos, particularmente os granulocitopênicos, em pacientes portadores da SIDA e em pacientes com FC, a possibilidade de infecções por bacilos gram-negativos aeróbios deve ser considerada, especialmente a *Pseudomonas aeruginosa*. A utilização de uma cefalosporina com atividade antipseudomonas, como a ceftadizime (1-2 g EV c/ 8-12 h), ou melhor, uma fluoroquinolona, como a ciprofloxacina (400 mg c/12h) associada ou não a aminoglicosídeos, como a amicacina (15 mg/kg/dia EV ou IM c/8h), na dependência da gravidade, são excelentes opções. Nas infecções hospitalares por *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina (0,5-2 g c/ 4-6h), a vancomicina (40-60 mg/kg/dia EV c/ 6h) deve ser considerada no esquema terapêutico.

Tratamento da rinossinusite crônica com antibióticos por longo tempo

Vários trabalhos têm demonstrado que o uso de baixas doses de macrolídeos por longo tempo é efetivo

no tratamento da RSC, incurável tanto com o tratamento cirúrgico quanto com o uso de glicocorticóides, com melhora dos sintomas variando entre 60% a 80%.

Tem aumentado o número de evidências que in vitro os macrolídeos têm efeito antiinflamatório. Vários estudos confirmaram que os macrolídeos inibem o gene de expressão das interleucinas para IL-6 e IL-8 e inibem a molécula de adesão intercelular essencial para o recrutamento de células inflamatórias. Porém, ainda não foi estabelecido se isto é um mecanismo clínico relevante.

Existem evidências in vitro, como também em experiências clínicas, que os macrolídeos reduzem a virulência e o dano tecidual causado pela colonização crônica bacteriana, sem erradicar a bactéria. Em adição, o tratamento com antibiótico por longo tempo tem demonstrado o aumento na frequência dos batimentos ciliares.

Em estudo prospectivo, randomizado, noventa pacientes apresentando RSC com e sem polipose, receberam tratamento médico com eritromicina durante 3 meses ou cirurgia endoscópica, sendo seguidos por um período de um ano. Ambos os grupos obtiveram significativa melhora (Evidência Ib), não havendo diferença entre os dois grupos e nem entre os com ou sem pólipos a não ser quanto ao volume total das fossas nasais, que foi maior no grupo submetido ao tratamento cirúrgico.

O tratamento com baixas doses de macrolídeos por tempo prolongado deve ser considerado apenas em casos selecionados, na falha no tratamento com os corticosteróides.

Não há, entretanto, até o momento, estudos controlados com placebo, para determinar a real eficácia dos macrolídeos e se este tipo de tratamento pode trazer benefícios para o paciente portador de RSC.

Exacerbação aguda da rinosinusite crônica: tratamento com antibióticos orais

Em ensaios clínicos, os antimicrobianos orais mostraram-se efetivos na sintomatologia da exacerbação aguda da RSC, que pode ser causada pelos mesmos organismos responsáveis pela RSA, além dos outros patógenos presentes neste tipo de doença.

A adição do corticóide tópico ao antibiótico oral tem efeito positivo no tratamento da exacerbação aguda da RSC, confirmado através de estudo duplo cego. Porém, nenhum trabalho tem demonstrado a eficácia dos antibióticos no tratamento na fase aguda da RSC através de estudo duplo-cego controlado por placebos.

Exacerbação aguda da rinosinusite crônica: tratamento com antibióticos tópicos

Alguns trabalhos têm comparado os efeitos dos antibióticos tópicos na RSC e na sua exacerbação aguda.

Desrosiers, através de estudo randomizado, duplo-cego controlado comparando o uso da solução salina com tobramicina versus apenas a solução salina, em 20 pacientes com RSC refratários ao tratamento tanto médico quanto cirúrgico, durante quatro semanas, observou que não houve diferença entre os grupos, concluindo que o método é seguro e eficaz, tornando-se uma alternativa no tratamento destes pacientes, independente da adição do antibiótico.

Sykes não encontrou efeito adicional da neomicina adicionada ao spray contendo dexametasona e tramazoline quatro vezes ao dia por duas semanas.

Schienberg et al. estudaram a efetividade do uso de antibióticos nos seios paranasais, através de nebulizações, em 41 pacientes com RSR, refratários a tratamentos clínicos e cirúrgico, obtendo excelentes e bons resultados em 82,9% dos casos.

Esquema baseado em evidência para o tratamento das rinosinusites agudas e crônicas com antibióticos

O tratamento deve ser fundamentado de acordo com a gravidade dos sintomas.

Antibióticos em rinosinusite aguda

Tratamento	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos	Ia	A	Sim: após 5 dias, ou em casos graves

Antibióticos em rinosinusite crônica

Tratamento	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos por curto tempo -2 semanas	III	C	Não
Antibióticos por longo tempo ± 12 semanas	III	C	Sim
Antibióticos tópicos	III	D	Não

Antibióticos no pós-operatório da rinosinusite crônica

Tratamento	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos por curto tempo			
-2 semanas	IV	D	No pós-operatório imediato, se observado pus durante a cirurgia
Antibióticos por longo tempo			
± 12 semanas	III	C	Sim

Antibióticos na polipose nasal

Tratamento	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos por curto tempo -2 semanas	Sem dados disponíveis	D	Não
Antibióticos por longo tempo ± 12 semanas	III	C	Sim
Antibióticos tópicos	Sem dados disponíveis		Não

Antibióticos no pós-operatório da polipose nasal

Tratamento	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos por curto tempo			
-2 semanas	Sem dados disponíveis	D	No pós-operatório imediato, se observado pus durante a cirurgia
Antibióticos por longo tempo ± 12 semanas	III	C	Sim
Antibióticos tópicos	Sem dados disponíveis	D	Não

* Nível de evidência:

Ia: metanálises e estudos controlados

Ib: pelo menos um estudo randomizado controlado

IIa: pelo menos um estudo controlado sem randomização

IIb: pelo menos um estudo quase experimental

III: estudos descritivos não-experimentais

IV: opinião de comitês ou experiência clínica

**Grau de recomendação:

A: evidência I

B: evidência II ou extrapola evidência I

C: evidência III ou extrapola evidências I ou II

D: evidência IV ou extrapola evidências I, II ou III

8.2 TRATAMENTO CLÍNICO DAS RINOSSINUSITES: MEDIDAS TERAPÊUTICAS COADJUVANTES

O tratamento das RSs inclui medidas terapêuticas para diminuir a intensidade e morbidade dos sintomas, que devem ser indicadas segundo as necessidades e as limitações de cada paciente. Classicamente, em paralelo à antibioticoterapia, são utilizados corticosteróides e/ou descongestionantes por curto prazo, além da lavagem nasal. Outros medicamentos e condutas, que hoje têm menor nível de evidência científica e grau de recomendação, continuam sendo investigados.

Corticosteróides sistêmicos e tópicos

Corticosteróides sistêmicos e tópicos são muito úteis como coadjuvantes no tratamento das RSs, contribuindo para o sucesso da antibioticoterapia, conforme evidencia a literatura. A ação antiinflamatória hormonal dos corticosteróides promove a redução do edema, a facilitação da drenagem e a manutenção da permeabilidade dos óstios, e assim facilita a cura clínica das RS. A corticoterapia é especialmente útil quando existe RS associada à alergia, também na RS eosinofílica não alérgica e na RSCcPN. A efetividade dos corticosteróides só encontra limite no extenso rol de contra-indicações e reações adversas, bem conhecidas e constantes em bula.

Corticosteróides tópicos ou sistêmicos inibem a ação de quimiocinas, que são produzidas pelas células da mucosa nasal e epitélio do pólip. Eles reduzem tanto a viabilidade quanto a ativação de eosinófilos, dentre outros efeitos antagônicos à reação inflamatória. A ação biológica dos corticosteróides depende da ativação de receptores intracelulares de glicocorticóides (GR α e β). Tais receptores aumentam a transcrição gênica antiinflamatória ou reprimem a pró-inflamatória.

Corticosteróides orais (prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona, deflazacort) são largamente indicados, mas surpreendentemente há pouca evidência sobre seu uso em RS na literatura.

Na RSA, corticosteróides orais controlam o processo inflamatório que leva à sintomatologia mais intensa como dor e congestão. Devem ser recomendados por períodos curtos (cerca de uma semana), dados os efeitos colaterais inerentes ao uso prolongado. Corticosteróides injetáveis atuam de forma mais rápida e apresentam facilidade posológica, mas não oferecem segurança no controle de reações adversas, além da falta de evidência científica.

Nas RS persistente sem polipose, há bons resultados com corticoterapia oral, especialmente na melhora da obstrução nasal. Não se observa, em literatura, maior predisposição a infecções. Corticosteróides orais estão menos documentados que os intranasais também nas RSCcPN. Eles reduzem o tamanho dos pólipos e têm melhor efeito sobre o olfato. É importante ressaltar que, apesar da melhora efetiva, os resultados da corticoterapia são reversíveis. Nas RSCs, outra opção é a indicação conjunta de corticoterapia sistêmica e tópica.

A utilização de corticosteróides tópicos via nasal vem melhorando o prognóstico e facilitando o tratamento das doenças inflamatórias das vias aéreas superiores (rinite, RSCcPN). Corticosteróides tópicos estão bem indicados quando se prioriza a atuação local e baixa absorção sistêmica. Mometasona e fluticasona, budesonida, triamcinolona e beclometasona são os que apresentam menor biodisponibilidade, por ordem crescente.

A literatura tem mostrado boa evidência da utilidade de corticosteróides tópicos nos quadros de RSA e

RSR, exacerbadas ou não por alergia. Esta ação também é reconhecida nas RSC com e sem polipose e também no tratamento pós-operatório. A apresentação em spray é tradicionalmente usada, mas formulações em gotas têm se mostrado úteis em RSCcPN, conforme estudos europeus. O uso de soluções à base de outros corticosteróides tópicos, com ou sem substâncias antibióticas e vasoconstritoras, e especialmente se usadas por longos períodos, pode implicar em maior chance de efeitos adversos, como anosmia.

Apesar da maior segurança da corticoterapia intranasal, é sempre necessário prevenir efeitos adversos e orientar o uso, além de retornos sistemáticos para exame da cavidade nasal.

Os efeitos colaterais dos corticosteróides são um motivo de preocupação do médico e também dos pacientes, especialmente daqueles com RSC que necessitam cursos mais frequentes ou prolongados. A supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, osteoporose, retardo do crescimento em crianças, catarata e glaucoma são efeitos colaterais reconhecidos, enquanto as contra-indicações mais notórias são as doenças dispépticas, hipertensão, diabetes. Os efeitos adversos observados são mais notados após tratamento por via oral que por via tópica, e são piores quanto maior a dose e a duração da medicação. Ainda, os corticosteróides tópicos por via inalatória, usados por muitos pacientes asmáticos que apresentam RSCcPN com polipose, predispõem a mais efeitos colaterais do que por via nasal, e aumentando os riscos caso haja uso concomitante do corticosteróide intranasal.

Antiinflamatórios não-esteróides (AINES)

Não existe menção ao uso dos diversos AINES nos consensos internacionais, nem há estudos que dêem suporte à sua indicação nas RSs. Esta classe medicamentosa está especialmente contra-indicada a pacientes que apresentam RSCcPN, relacionada à intolerância aos salicilatos.

Anti-histamínicos

A rinite alérgica é uma condição predisponente de todas as formas de RS. Os AH podem ser coadjuvantes no tratamento das RSA e RSR com exacerbção de quadro alérgico. Os AH estão disponíveis em apresentação isolada ou associados com descongestionantes ou corticosteróides. Os AH clássicos, como a dexclorfeniramina, causam mais reações adversas como sonolência e perda de reflexos, contudo são eficazes e ainda muito encontrados em associações. Os AH não-sedantes, hoje bastante usados e acessíveis, são loratadina, desloratadina, cetirizina, epinastina, fexofenadina, ebastina, rupatadina.

Estudos embasam a utilidade da loratadina no controle sintomático de pacientes com RSA. A desloratadina é motivo de estudos experimentais com resultados positivos. Na RSCcPN, a cetirizina mostrou-se útil diminuindo coriza,

espirros, obstrução, porém sem atuar sobre o tamanho dos pólipos. Para RSC, AH são muito prescritos, mesmo sem maior embasamento científico.

Descongestionantes tópicos e sistêmicos

Descongestionantes: são medicamentos agonistas α -adrenérgicos que atuam como vasoconstritores. Ao provocar constrição no leito vascular nasal e consequente limitação do fluxo sanguíneo, reduzem o edema e a obstrução, resultando no alívio da congestão nasal. Normalmente são indicados por poucos dias nas RSA e intermitentes, para melhorar a ventilação e a drenagem das cavidades paranasais.

Os descongestionantes sistêmicos: normalmente seguros quando em doses terapêuticas, podem levar a reações adversas pela estimulação concomitante do sistema cardiovascular ou do sistema nervoso central. Não devem ser utilizados em pacientes hipertensos lábeis, na hipertrofia prostática, glaucoma, nos que usam antidepressivos e inibidores da MAO. Não são adequados aos pacientes adultos que trabalham na operação de máquinas, direção de veículos, pilotagem de aeronaves, além de atletas.

Apresentados sempre em associação com um AH, muitos destes produtos têm venda livre e apresentações em blíster, sem bula, não permitindo aos pacientes a informação sobre efeitos colaterais e contra-indicações. Dentre os medicamentos indicados a doenças respiratórias, os descongestionantes sistêmicos e tópicos são as principais causas de intoxicações medicamentosas, conforme estudos recentes.

A literatura indica que a associação de descongestionantes e AH não mostra resultados superiores em relação à solução salina isotônica, junto à antibioticoterapia, num estudo em crianças com RSA. Descongestionantes não estão embasados na literatura quanto ao uso nas RSC com e sem polipose.

Os descongestionantes tópicos: por seu efeito vasoconstritor, podem ser usados na RSA por curto tempo de duração (3 a 5 dias), diminuindo-se assim o risco de efeito rebote. Tal proposição é aceita em literatura com embasamento na experiência clínica. Os descongestionantes tópicos são efetivos no controle da obstrução nasal, agindo sobre a mucosa das conchas inferiores e médias, e não atuam sobre mucosa sinusal, conforme demonstrado em estudos radiológicos com TC e RM. O efeito dos descongestionantes sobre o TMC sempre foi controverso, e estudo recente até sugere melhora do clearance mucociliar in vivo após 2 semanas, à semelhança da solução salina 3%, porém não melhor do que o grupo controle. Seu uso e prescrição devem ser bem orientados pelo médico, dados os riscos de intoxicação em crianças, rinite medicamentosa, arritmias, glaucoma e outras complicações sistêmicas graves.

Lavagem nasal / solução salina

O aparelho mucociliar é o principal mecanismo de defesa inespecífica das vias aéreas superiores, formando uma barreira a microrganismos e partículas. O muco, composto por água (95%), proteínas (3%), lipídios (1%) e minerais (1%) adsorve as partículas e microrganismos da corrente aérea. O TMC ocorre graças à viscoelasticidade do muco, ao batimento ciliar (em ondas metacrônicas) e ao acoplamento entre os cílios e o muco.

Nas doenças das vias aéreas, ocorre dano da mucosa, viscoelasticidade alterada das secreções e falha no TMC, com favorecimento da colonização bacteriana, o que leva a destruição do epitélio. O TMC está alterado em condições como a Síndrome de Kartagener, discinesia ciliar primária, FC, dentre outras; daí a predisposição a RSs.

A irrigação da mucosa nasal com solução salina isotônica (0,9%) é uma medida clássica e segura, bastante útil na mobilização das secreções e hidratação da mucosa, como tratamento coadjuvante e preventivo das doenças inflamatórias e infecciosas nasossinusais. Já as soluções salinas hipertônicas (até 3%) aumentam a frequência do batimento ciliar e reduzem o edema da mucosa nasal, com melhora do TMC e diminuição da obstrução nasal. A lavagem nasal com solução salina é indicada como terapia coadjuvante das rinopatias alérgicas, RSA, como medida preventiva nas RS intermitentes e RSC, e nos pós-operatório das cirurgias nasossinusais.

A melhor forma de hidratação ou higienização nasal depende da quantidade e viscosidade da secreção a ser removida. Hoje estão disponíveis soluções fisiológicas (isotônicas) e hipertônicas, com e sem conservantes, em líquido ou gel, em gotas ou spray. Soluções caseiras são bastante econômicas, porém sua preparação deve ser cuidadosamente orientada pelo médico, pois são potencialmente danosas as misturas feitas com quantidades aleatórias de sal, sem cuidados com higiene no preparo, armazenamento ou validade da solução. A utilização de soluções salinas é facilitada nas crianças se observada temperatura ambiente ou corpórea das formulações.

A piora do TMC pela ação dos conservantes de medicamentos tópicos é uma questão controversa. Em condições climáticas adversas com poluição ambiental, temperaturas frias e secas, pacientes com RS podem se beneficiar da hidratação via oral ou nasal preventiva.

A solução salina hipertônica mostra-se eficaz, porém causa sensação de irritação mucosa à aplicação, e alguns pacientes não toleram seu uso. Possibilita a remoção de crostas e restos epiteliais; sendo especialmente útil nos períodos de pós-operatório. Também remove o edema intersticial pela desidratação tissular e, em conseqüência, desobstrui temporariamente o nariz. Estudos demonstram melhora no TMC.

Formulação isotônica:

Água fervida morna 1.000 ml

Sal marinho ou grosso 1 colher de sobremesa (10 cc)

Bicarbonato de sódio 1 colher de sobremesa (10 cc)

Formulação hipertônica:

Água fervida morna 1.000 ml

Sal marinho ou grosso 2 colheres de sobremesa (20 cc)

Bicarbonato de sódio 1 colher de sobremesa (10 cc)

Mucolíticos

É um grupo de fármacos, cujo objetivo principal é modificar a consistência das secreções do aparelho respiratório, facilitando seu transporte e eliminação. A literatura é controversa, mas os efeitos benéficos dos mucolíticos não parecem superar as vantagens do uso da água, que continua a ser um fluidificante por excelência do muco das vias respiratórias.

A ingestão hídrica adequada, inalação de vapor e a lavagem nasal com solução salina isotônica são satisfatórias como tratamento auxiliar da grande maioria das doenças das vias aéreas, sem os riscos potenciais e inconveniências do uso de drogas, além da comodidade e do baixo custo.

A literatura cita trabalhos com resultados pontuais e inconsistentes com relação a alguns mucolíticos, agindo na redução no período de tratamento da RSA e RSC – persistente.

Fitomedicamentos

Fitomedicamentos são extratos padronizados, feitos com princípios vegetais purificados, industrializados, em condições ideais de higiene e armazenamento e com controle de qualidade.

Plantas medicinais in natura são usadas no Brasil com a falsa noção de que não causarem efeitos adversos, contudo existe risco de intoxicações e interação medicamentosa. Muitas ervas são usadas sem mínimas condições de higiene ou garantia de procedência. Extratos não-padronizados, pela variabilidade da concentração de princípios ativos, levam a resultados inconsistentes. É fundamental perguntar aos pacientes sobre uso de fitoterápicos e fitomedicamentos, para suspensão no pré-operatório de cirurgias nasossinusais, 2 a 3 semanas antes do procedimento. Para evitar sangramentos no intra-operatório, recomenda-se suspensão dos “4 Gs”: alho (garlic), Gingko biloba, ginseng e gengibre.

No Brasil, a planta medicinal mais utilizada no tratamento informal das RSs é a *Luffa operculata*, conhecida como buchinha-do-norte ou cabacinha que, contudo, mostra efeitos deletérios sobre a mucosa respiratória em estudos experimentais. Há alívio dos sintomas após libera-

ção profusa de secreção, que em parte consiste de líquido intracelular, após ruptura das células da mucosa. Há também risco de sangramento mostrando que esta e outras plantas medicinais precisam ser mais bem estudadas.

Disponível no Brasil, o extrato EPs7630 de *Pelargonium sidoides*, com propriedades antivirais e mucocinéticas pode ser utilizado em RS virais. Já o extrato Ze339 de *Petasites hybridus*, que atua como AH e antileucotrieno, tal com estas classes farmacológica pode ser coadjuvante nas RSC e intermitentes* de pacientes alérgicos. Em ambos os casos, faltam ainda estudos direcionados a RS.

Lisados bacterianos / imunoestimulantes

Alguns pacientes apresentam RSs de repetição devido a alterações da imunidade local ou sistêmica. Tem-se observado, também, o aumento da resistência bacteriana a antimicrobianos e mais pacientes refratários aos longos cursos de antibióticos ou mesmo a cirurgias. Na expectativa de que a resposta imune alterada seja responsável pelas infecções repetidas, tratamentos preventivos ou coadjuvantes têm sido propostos com imunomoduladores ou imunoestimulantes, tais como os lisados bacterianos em diferentes composições.

A literatura apresenta alguns estudos referindo redução do número de cursos e duração da antibioticoterapia em RSA e RSR*, dentre outros quadros infecciosos. Estes medicamentos se mostram eficazes na redução do escore e na severidade dos sintomas, incluindo-se a tosse, na RSC.

Antileucotrienos

Os leucotrienos são mediadores inflamatórios presentes em várias doenças do trato respiratório. Medicamentos antileucotrienos são indicados com segurança na rinite e asma grave, corticodependentes e com intolerância a salicilatos. Por sua ação antiinflamatória, estão melhores indicados na RSCcPN*. Estudos abertos mostram bons resultados, mas faltam estudos controlados para comprovar a sua eficácia.

Estão disponíveis no Brasil o montelucaste e o zafirlucaste. O primeiro já foi utilizado em estudos com pacientes apresentando RSCcPN, sendo opção ao uso corticosteróides orais, devendo ser associado a corticosteróides tópicos.

Tabela 4 - Indicação das medidas terapêuticas coadjuvantes

Terapia	Indicações	Observações
Corticosteróide intranasal e oral	RSA; Profilaxia da RSA recorrente; RSCsPN; RSCcPN; Pós-operatório de RSC	Indicação individualizada; observar risco de reações adversas
Anti-histamínicos	Profilaxia da RSA recorrente; RSC	Em pacientes alérgicos
Descongestionantes tópicos e sistêmicos	RSA e RSR	Utilizar por 3 a 5 dias
Lavagem nasal com soluções salinas	RSA; profilaxia RSR; RSCsPN; RSCcPN; Pós-operatório de RSC	Individualizar a indicação de soluções isotônica ou hipertônica; orientar adequadamente se solução caseira; observar necessidade de hidratação ou higienização
Mucolíticos	RSA, RSC	Idosos, discinesia ciliar
Lisados bacterianos	Profilaxia de RSR; RSC	Profilaxia de RSR; RSC
Medicamentos fitoterápicos	RSA	Não recomendadas plantas in natura
Antagonista de leucotrienos	Profilaxia e pós-operatório da RSCcPN	Profilaxia e pós-operatório da
Inibidores de bomba protônica	RSC	Refluxo gastroesofágico
Terapias complementares: homeopatia, acupuntura	Dados insuficientes para recomendação	

8.3 INDICAÇÕES CIRÚRGICAS

A cirurgia endoscópica funcional foi amplamente aceita nos anos 80 e avaliada em numerosos estudos clínicos. A cirurgia funcional tem como objetivo a recuperação da doença mucosa sinusal através da melhoria na ventilação nasossinusal e restabelecimento do clearance mucociliar, preservando ao máximo a mucosa e retirando apenas o necessário para o restabelecimento das funções

fisiológicas do nariz e seios paranasais. No decorrer desses séculos, grandes discussões foram geradas em relação ao tratamento cirúrgico mais adequado para a abordagem dos seios paranasais; alguns autores mais conservadores, outros, mais radicais. Modificações da técnica cirúrgica proposta por Messerklinger surgiram e continuam surgindo em todo o mundo. O trauma mínimo durante o procedimento cirúrgico e a acurácia diagnóstica que os endoscópios permitem trouxe aos otorrinolaringologistas

a capacidade de cada vez mais aperfeiçoarem o diagnóstico e tratamento das RSs. O desenvolvimento tecnológico trouxe novos equipamentos para a mesa cirúrgica, como o microdebridador, que tornou o procedimento cirúrgico mais rápido, ou como o sistema tomográfico de navegação, que oferece grande acurácia e maior segurança ao cirurgião.

O sistema de vídeoendoscopia permitiu maior troca de conhecimento entre os cirurgiões, assim como facilitou o aprendizado de novos médicos. As pinças cirúrgicas também passaram por um processo de aperfeiçoamento, permitindo o acesso endoscópico ao seio esfenóide e seio frontal com muito mais delicadeza.

Todo esse desenvolvimento tecnológico, no entanto, não reduz os riscos das potenciais complicações durante a abordagem cirúrgica do nariz e seios paranasais. Independente do meio ou tipo de material utilizado, seja microscópio, endoscópio ou a olho nu, é essencial que o cirurgião tenha conhecimento profundo da anatomia cirúrgica, e que realize treinamento prévio ao ato cirúrgico.

Vários fatores influenciam o resultado da cirurgia nasossinusal. Fatores como idade, extensão e duração da doença, cirurgia prévia, presença ou não de polipose, doenças concomitantes (intolerância ao AAS, FC, alergia, asma) e etiologias específicas (origem odontogênica, doença auto-imune, imunodeficiência). Os fatores cirúrgicos relevantes incluem o tipo de acesso (externo ou endonasal), a técnica cirúrgica (funcional ou convencional), a extensão da intervenção cirúrgica, o tipo de visualização e iluminação (fotóforo, endoscópio, microscópio), e o instrumental utilizado. A terapia medicamentosa pós-operatória também é considerada um fator que influencia no resultado cirúrgico (Quadro 3).

A TC é um exame de imagem mandatório na avaliação pré-operatória dos pacientes com RSC, devendo obrigatoriamente estar presente na sala cirúrgica durante o intra-operatório. Entretanto, a indicação cirúrgica não deverá estar baseada nos achados tomográficos, e sim na sua correlação com o quadro clínico. A TC dos seios paranasais representa um verdadeiro mapa cirúrgico guiando e orientando o cirurgião com o objetivo de tornar o procedimento mais seguro possível evitando as complicações.

Vias de acesso

Após determinada a indicação cirúrgica, devemos selecionar o acesso, que pode ser por via endonasal, externa ou acesso combinado. As reoperações dos seios paranasais habitualmente apresentam maiores dificuldades técnicas, especialmente devido à perda dos reparos anatômicos. O tipo e a extensão do acesso cirúrgico não deve se basear apenas nos achados da TC de seios paranasais, mas sim levar em consideração a associação desses achados com o quadro clínico e achados endoscópicos.

Via endonasal

É a via cirúrgica de preferência principalmente nas afecções inflamatórias. O avanço tecnológico dos meios diagnósticos e de instrumentação cirúrgica sofisticada possibilitou a preservação de mucosa e cicatrização com fibrose mínima, ampliando acentuadamente a indicação desta via.

Via externa

Apesar da grande preponderância do uso da via endonasal, existem situações onde a via externa é indicada como a solução mais adequada para o problema do paciente. A localização lateral da doença em seio maxilar ou frontal pode inviabilizar o acesso endonasal como via de acesso principal. A falta de ponto de reparo anatômico confiável no sentido de evitar complicações orbitárias e intracranianas faz com que o uso da via externa seja indicada.

Cirurgia na RSA

Até o presente momento não existem dados disponíveis para avaliar o papel da cirurgia na RSA não complicada.

Cirurgia na RSC sem resposta ao tratamento clínico

Terris and Davidson analisaram 10 grandes estudos (1 nível III e 9 nível IV) com um total de 1.713 pacientes, que mostraram uma média de 91% (73% a 97,5%) de melhora. Cerca de 60% dos pacientes relataram um resultado muito bom (resolução completa dos sintomas), 28% um bom resultado (melhorou, mas sem resolução completa), e 9% um resultado não satisfatório (sem melhora ou até piora). Cerca de 12% dos pacientes necessitaram de revisão cirúrgica e complicações maiores ocorreram em 1,6% dos pacientes.

Em 2001 estudos cirúrgicos em pacientes com RSC foram revisados no contexto de medicina baseada em evidência. Bons resultados com melhora de 80 a 95% foram relatados.

a) Comparação entre a cirurgia endonasal e o acesso externo.

Nenhum estudo comparando a cirurgia endonasal com a frontoetmoidectomia externa foi encontrado. Em alguns estudos, a cirurgia endonasal foi comparada com o acesso Caldwell-Luc. O acesso Caldwell-Luc foi descrito entre 1893 e 1897 por Caldwell nos EUA e Luc na França. A complicação mais comum desse acesso é anestesia ou parestesia da gengiva, dentes e/ou face, decorrente de lesão ou estiramento do nervo infra-orbital que se resolve em 3 a 6 meses. Outras complicações incluem lesão do assoalho da órbita, lesão do nervo infra-orbitário, lesão dos ápices dentários, hemorragia, fistula oroantral e epífora.

Penttila et al. realizaram um estudo randomizado com 150 pacientes com diagnóstico de RSC maxilar e que

não responderam ao tratamento após antibioticoterapia e irrigação antral. Metade desses pacientes (n = 75) foi submetida à cirurgia endonasal e a outra metade (n = 75) foi submetida ao acesso Caldwell-Luc (nível IB). O índice de complicações favoreceu de forma significativa o acesso endonasal, assim como a melhora na obstrução nasal, hiposmia e rinorréia.

Esses pacientes foram reavaliados de 5 a 9 anos depois com um questionário, sendo que 85% dos pacientes responderam. Tanto no grupo do acesso endonasal quanto no grupo do acesso Caldwell-Luc, cerca de 80% foram assintomáticos ou haviam melhorado sem diferença relevante entre os grupos. Contudo, dor facial pós-operatória e alteração na sensibilidade em relação à modificação de temperatura foram notadas em 23% no grupo submetido ao acesso Caldwell-Luc.

Apesar da melhora na sintomatologia clínica na RSC maxilar poder ser obtida através do acesso endonasal e do acesso Caldwell-Luc, o acesso Caldwell-Luc apresenta um risco maior de alterações relacionadas à lesão do nervo trigêmeo.

b) Comparação entre a cirurgia endonasal funcional dos seios paranasais e a cirurgia endonasal convencional

As técnicas de cirurgia endonasal convencional incluem a irrigação do seio maxilar, a simples polipectomia, a antrostomia no meato inferior, e a esfenoetmoidectomia transnasal radical com ou sem a ressecção da concha média.

Oitenta e nove pacientes com RSC maxilar foram envolvidos em um estudo randomizado controlado. Quarenta e cinco pacientes foram submetidos apenas à irrigação do seio maxilar e 44 pacientes foram submetidos à irrigação do seio maxilar seguida de cirurgia nasossinusal funcional endoscópica (FESS), sendo que todos os pacientes foram

acompanhados em intervalo regular por até 1 ano. Uma segunda intervenção cirúrgica devido à falha terapêutica foi necessária em 13 pacientes do grupo que realizou apenas irrigação e em 2 pacientes do grupo que realizou irrigação e FESS (nível IB).

Em um estudo randomizado controlado, 25 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal foram comparados com 25 pacientes submetidos à cirurgia endonasal convencional. Cirurgia convencional incluiu punção antral, etmoidectomia intranasal, e acesso Caldwell-Luc. O seguimento pós-operatório variou de 15 a 33 meses com uma média de 19 meses, ao final do qual 76% dos pacientes do grupo de cirurgia endoscópica tiveram melhora completa dos sintomas, 16% melhora parcial e 8% nenhuma melhora quando comparado a 60%, 16%, 24% no grupo de cirurgia endonasal convencional.

Em um estudo controlado prospectivo, Arnes et al. realizaram antrostomia em meato inferior em um lado e antrostomia em meato médio na cavidade nasal oposta em 38 pacientes com RSC maxilar. A lateralidade para a realização dos procedimentos foi randomizada. Após um período de observação variando de 1 a 5 anos, nenhuma diferença significativa entre os lados foi observada no escore de sintomas ou nos achados de imagem. Esses dados contrastam com os resultados de Lund (nível III) que analisou o escore de sintomas nasais por longo período para os dois tipos de antrostomia, apontando para a superioridade da antrostomia no meato médio.

A cirurgia é geralmente reservada para a RS que não responde ao tratamento médico conservador, ou na RS associada a complicações. Como conclusão, a forte consistência dos resultados em um grande número de pacientes sugere que pacientes selecionados com RSC, com ou sem polipose, se beneficiam da cirurgia nasossinusal, a qual representa uma modalidade terapêutica segura.

Quadro 3 - Fatores que influenciam o resultado da cirurgia nasossinusal

- idade, extensão e duração da doença;
- cirurgia prévia;
- presença ou não de polipose;
- doenças concomitantes (intolerância ao aas, FC, alergia, asma), etiologias específicas (origem odontogênica, doença auto-imune, imunodeficiência) e tipo de acesso (externo ou endonasal);
- técnica cirúrgica (funcional ou convencional);
- extensão da intervenção cirúrgica;
- tipo de visibilidade e iluminação (fotóforo, endoscópio, microscópio) e instrumental utilizado;
- terapia medicamentosa pós-operatória

8.4 TRATAMENTO CLÍNICO X CIRÚRGICO DAS RI-NOSSINUSITES CRÔNICAS COM POLIPOSE NASAL

Embora todos os PN sejam semelhantes em aparência, os mesmos apresentam características clínicas e

histológicas diferentes, podendo ser classificados em 5 grupos distintos, segundo Stammberger:

1. pólipos antrocoanais;
2. pólipos coanais grandes e isolados;
3. pólipos associados à rinosinusite crônica, sem predomínio de eosinófilos;

4. pólipos associados à rinosinusite crônica, com predomínio de eosinófilos;

5. pólipos associados a doenças específicas como fibrose cística, tumores malignos e corpos estranhos.

Enquanto os pólipos coanais e os pólipos associados a doenças específicas apresentam etiologia conhecida, os pólipos associados à RSC ainda são um grande desafio aos otorrinolaringologistas. Dentre os pólipos associados à RSC, cerca de 80-90% pertencem ao grupo onde há predomínio de eosinófilos com PN difusa, sendo muitas vezes associados à história de asma ou hiper-reatividade das vias aéreas, e hipersensibilidade à aspirina.

Dessa forma, o termo polipose nasossinusal é utilizado para a presença de pólipos múltiplos e bilaterais, de consistência amolecida, podendo ser brilhantes, translúcidos, pálidos, levemente acinzentados ou rosados e pedunculados, geralmente com origem na região do meato médio, podendo se expandir para a cavidade nasal, nasofaringe, narinas e seios paranasais, levando ao quadro de obstrução nasal e hiposmia.

Trata-se de uma doença crônica, de difícil tratamento, com altos índices de recorrência. Alguns estudos mostram uma taxa de recidiva em torno de 60% após 2 anos do procedimento cirúrgico.

É ainda hoje uma condição clínica mal definida, com etiologia desconhecida. As teorias que tentam explicar a fisiopatogenia baseiam-se na tentativa de explicar a eosinofilia abundante encontrada.

Acredita-se que a polipose nasossinusal seja uma doença inflamatória, multifatorial, não alérgica (não mediada por IgE), que apresenta um infiltrado de eosinófilos como principal característica histológica, na maior parte dos casos. Estudos recentes mostram o papel dos superantígenos do *Stafilococcus aureus*, dos fungos e biofilmes ativamente essa reação inflamatória exacerbada que tem como via final a eosinofilia (discutidos em capítulo a parte).

Por alguns anos, a partir de 1933, a alergia foi considerada a causa principal da formação da PN, teoria que começou a ser questionada a partir de 1977 quando Settiane e Chafee mostraram, num estudo retrospectivo, que a maior parte dos pacientes com PN não eram atópicos. Apesar do teste cutâneo (prick-test) ser menos positivo em pacientes com PN quando comparado à positividade do mesmo na população geral sabe-se que a concentração tecidual de IgE está aumentada independentemente do resultado do teste cutâneo, o que pode sugerir uma produção local de IgE, além disso, a prevalência da PN na população geral é de 2-4% enquanto a rinite alérgica apresenta prevalência de aproximadamente 15-20%. A rinite alérgica incide principalmente em crianças e adultos jovens, enquanto a PN incide preferencialmente em adultos. A prevalência da PN em pacientes alérgicos é baixa, geralmente menor que 5%, o que é similar à prevalência na população geral. Além disso, terapêutica antialérgica

específica, em pacientes com PN, não tem provado ser eficaz.

O estadiamento da doença é feito a partir do estudo endoscópico, complementado com a tomografia computadorizada dos seios paranasais, e confirmado com a cirurgia. A associação de um estadiamento baseado em achados tomográficos (Quadro 4) e endoscópicos (Quadro 5) pode ser útil no acompanhamento da evolução da doença, pois permite subdividir os pacientes segundo a extensão do processo e, dessa forma, avaliar de forma mais equiparada a severidade da doença em questão.

Estratégias utilizadas para o tratamento da polipose nasal geralmente envolvem um tratamento clínico, cirúrgico ou a combinação de ambos.

Quadro 4. Estadiamento da polipose nasossinusal (Stamm, 1992)

Estádio	Localização
I	complexo óstio-meatal/concha média
II	complexo óstio-meatal/concha média/seio etmoidal
III	Estádio II + 1 seio paranasal
IV	Estádio II + 2 seios paranasais
V	Todos os seios paranasais

Quadro 5. Estadiamento endoscópico da polipose nasossinusal (Meltzer et al., 2006)

Estádio	Localização
0	ausência de pólipos
1	pequenos pólipos no meato médio/edema
2	bloqueio do meato médio
3	pólipos estendem-se além do meato médio sem gerar obstrução nasal completa
4	polipose nasal maciça

TRATAMENTO CLÍNICO

Vários tratamentos clínicos são propostos, por diferentes autores, para a rinosinusite crônica com ou sem polipose nasal (Quadro 6). Neste capítulo, abordaremos especialmente a rinosinusite crônica com polipose nasal, que corresponde a um subgrupo da rinosinusite crônica. No Quadro 7 podemos observar o nível de evidência clínica em relação ao tratamento medicamentoso

CORTICOESTERÓIDES

A eficácia clínica dos corticoesteróides sistêmicos e tópicos está associada a sua ação direta em reduzir a infiltração eosinofílica presente nas vias aéreas, prevenindo seu aumento e ativação, assim como por uma ação indireta em reduzir a liberação de citocinas quimiotáticas

Quadro 6. Tratamentos clínicos propostos para a rinossinusite crônica com ou sem polipose nasal.

Estudos controlados - efeitos comprovados na redução do tamanho do pólipo, sintomatologia e recorrência da polipose
CORTICOSTERÓIDES
Faltam estudos que comprovem a eficácia
ANTIBIÓTICOS
ANTIFÚNGICOS
Efeito nas conchas inferiores, mas não no tamanho dos pólipos
DESCONGESTIONANTES
Efeito na sintomatologia de pacientes com alergia associada
ANTI-HISTAMÍNICOS
Não há estudos controlados – reduzem a sintomatologia e a recorrência da polipose (pacientes com intolerância ao AAS e/ou com quadro pulmonar associado)
ANTILEUCOTRIENOS
DESENSIBILIZAÇÃO À ASPIRINA
Estudos abertos – reduzem a recorrência da polipose
CAPSAICINA
FUROSEMIDA
Não há estudos clínicos correlacionando a medicação com a polipose
MUCOLÍTICOS
LISADOS BACTERIANOS
IMUNOMODULADORES
IRRIGAÇÕES NASAIS/ANTRAIAS
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS
FITOTERÁPICOS

Quadro 7. Evidência clínica do tratamento medicamentoso para rinossinusite crônica COM polipose nasal.

Medicação	Nível de evidência	recomendação	relevância
CE tópico	1b	A	Sim
CE oral	1b	A	Sim
ATB oral < 2 sem	Não há estudos	D	Não
ATB oral >12 sem			
(macrolídeos)	Não há estudos	D	Sim para recorrências tardias
Lavagem nasal	1b (não há estudos com uso isolado)	A	Sim (para sintomáticos)

pela mucosa nasal e pelas células epiteliais dos pólipos nasais. Sabe-se, no entanto, que a potência desses efeitos é maior na mucosa nasal do que no pólipo nasal, sugerindo uma resistência inflamatória induzida aumentada aos corticoesteróides nos indivíduos com rinossinusite crônica e polipose nasal. De fato, os receptores de corticoesteróides tipo alfa (receptor pró-inflamatório) estão reduzidos nos indivíduos com polipose nasal, enquanto os receptores de corticoesteróides tipo beta (inibe a função do receptor alfa) estão aumentados nestes pacientes.

Ao observarmos os estudos referentes ao tratamento da polipose nasal, é importante avaliarmos separadamente o efeito sobre os sintomas de rinite associados com a polipose e os efeitos no tamanho dos pólipos.

De uma forma geral, os corticoesteróides tópicos têm um efeito bem documentado na polipose nasal bilateral assim como nos sintomas associados com a polipose nasal como a obstrução nasal, secreção e espirros, mas seu efeito sobre a hiposmia não é tão elevado. Há um alto nível de evidência clínica no efeito sobre o tamanho do pólipo e os sintomas associados com a polipose nasal. Os corticoesteróides tópicos são efetivos na melhora da obstrução nasal, mas não tanto na melhora da hiposmia.

Os corticoesteróides orais, no entanto, apresentam melhores resultados em relação à hiposmia. Apesar de não haver estudos placebo controlados ou dose/efeito em relação aos corticoesteróides sistêmicos, o uso dessa medicação nos pacientes com polipose nasal pode ser embasado em alguns estudos abertos que observaram melhora na redução do volume dos pólipos, melhora no padrão radiológico, melhora na obstrução nasal e hiposmia. Os corticoesteróides sistêmicos podem ainda postergar a necessidade do procedimento cirúrgico, assim como facilitar o procedimento cirúrgico. No geral, os efeitos benéficos são observados com pelo menos duas semanas de uso da medicação. Não há, no entanto, uma padronização da dose e/ou do corticoesteróide oral que deve ser utilizado. Alguns autores associam a medicação oral e tópica com bons resultados (Quadro 8).

A utilização dos corticoesteróides sistêmicos e/ou tópicos, isolados ou em associação, são eficazes em reduzir a recorrência do pólipo no pós-operatório de polipectomias.

Não há estudos que mostram a eficácia da injeção de corticoesteróide no pólipo nasal ou na concha nasal inferior. Esses procedimentos são considerados atualmente obsoletos e apresentam risco de amaurose ou necrose gordurosa no local da infiltração.

Diante das recentes descobertas em relação à fisiopatogenia da polipose nasal, de que se trata de uma doença inflamatória, com uma produção excessiva de eosinófilos, é fácil pressupor que o tratamento da doença de base, com corticoesteróides, sempre será um caminho racional, mesmo que o procedimento cirúrgico seja

Quadro 8. Tratamento com corticoesteróide sistêmico na rinosinusite crônica com polipose nasal.

Estudo	Medicação	N	dose/ Tempo	Efeito nos sintomas	Efeito nos pólipos	Nível de evidência
Lildholt, 1997	Betametasona Budesonida	16	14mg/ 52sem	Sim	Sim	III
Lildholt, 1988	Betametasona beclometasona	53	?/ 52sem	Sim	Sim	III
Van Camp, 1994	Prednisolona	25	60mg/ 2sem	72%	Sim 10/22	III
Damm, 1999	Budesonida Fluocortolona	20	?	Sim	?	III
Benitez, 2006	Prednisona Budesonida	84	2sem 10sem	Sim	Sim	Ib
Hissaria, 2006	prednisolona	41	50mg/ 2sem	Sim	Sim	Ib

Legenda: N: número da amostra
sem: semanas

realizado. Dessa forma, os corticoesteróides tópicos e sistêmicos são considerados drogas de primeira escolha na abordagem da polipose nasal.

ANTIBIÓTICOS

É significativamente mais difícil avaliar a eficácia dos antibióticos na rinosinusite crônica em comparação com a rinosinusite aguda, uma vez que há conflitos na terminologia e definição dos quadros de rinosinusite crônica. Faltam ainda estudos que analisem especificamente a antibioticoterapia na rinosinusite crônica com polipose nasal.

DESCONGESTIONANTES

O efeito do descongestionante ocorre especificamente sobre a concha inferior, comprovado através de exame endoscópico e tomográfico, não tendo ação sobre o pólipos nasal.

MUCOLÍTICOS

Não há estudos clínicos que tentam correlacionar o uso dos mucolíticos e a melhora da polipose nasal.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Podem ser úteis em indivíduos com polipose nasal e alergia associados, na melhora dos sintomas relacionados à rinite (obstrução nasal, rinorréia e espirros), sem efeito no tamanho dos pólipos.

ANTIFÚNGICOS

Em estudos abertos, sem placebo ou controle, em pacientes com rinosinusite crônica com ou sem polipose nasal, Ponikau observou melhora subjetiva de 75% dos sintomas e de 74% do exame endoscópico de seus pacientes que foram submetidos à aplicação de anfotericina tópica

nasal. No entanto, outros estudos placebo-controlados não observaram diferenças na redução da polipose nasal nos indivíduos submetidos ao antifúngico nasal tópico e ao placebo.

LISADO BACTERIANO

Não há estudos clínicos que tentam correlacionar o uso de lisados bacterianos e a melhora da polipose nasal.

IMUNOMODULADORES

Não há estudos clínicos que tentam correlacionar o uso de imunomoduladores e a melhora da polipose nasal.

IRRIGAÇÕES NASAIS/ANTRAI

Apesar de os estudos mostrarem que as irrigações nasais são benéficas no alívio dos sintomas, na melhora dos achados endoscópicos e nos questionários de qualidade de vida nos pacientes com rinosinusite crônica, não há estudos mostrando sua eficácia nos indivíduos com pólipos nasais. Sabe-se que a solução hipertônica é preferida à isotônica, uma vez que há melhora no transporte mucociliar.

CAPSAICINA

A capsaicina é a substância ativa da pimenta vermelha. Trata-se de uma neurotoxina que depleta a substância P. A substância P é efetiva em reduzir os sintomas nasais de pacientes com rinite não-alérgica, quando aplicada topicamente. Por esse motivo, alguns autores a utilizaram topicamente e observaram redução do tamanho dos pólipos, assim como um efeito protetor na recorrência dos mesmos após procedimento cirúrgico, quando comparado a um grupo placebo.

FUROSEMIDA

A utilização da furosemida tópica pode exercer um efeito protetor, reduzindo a recorrência dos pólipos após cirurgia assim como ser usada no pré-operatório para a redução do edema observado nos pólipos nasais. Falta na literatura, no entanto, estudo placebo controlado com uso prolongado dessa medicação.

INIBIDORES DE BOMBA DE PROTONS

Alguns autores tentam correlacionar a rinossinusite crônica com a presença de refluxo extra-esofágico. Não há, no entanto, estudos que tentam correlacionar o refluxo com a presença da polipose nasal.

ANTILEUCOTRIENOS

Observa-se melhora da sintomatologia de pacientes com rinossinusite crônica com ou sem polipose nasal quando submetidas ao tratamento com antileucotrienos associado ao tratamento convencional. Pacientes com intolerância à aspirina também foram beneficiados com o tratamento. No entanto, faltam estudos controlados na literatura que correlacionem a melhora da polipose nasal e o uso dos antileucotrienos.

DESSENSIBILIZAÇÃO À ASPIRINA

A dessensibilização sistêmica à aspirina ou a aplicação tópica de lysina-aspirina podem estar implicadas na proteção da recorrência da rinossinusite crônica e polipose nasal. Geralmente o AAS é utilizado em doses altas (>600mg/d) e, dessa forma, o tratamento deve ser realizado por médicos experientes, em ambiente hospitalar, uma vez que o risco de uma reação anafilática é alto. Geralmente é indicado nos casos de polipose nasal associada à intolerância ao AAS, mas também pode ser utilizada em pacientes com asma associada à polipose nasal refratária ao tratamento clínico e cirúrgico. No entanto, estudos controlados e randomizados são necessários.

FITOTERÁPICOS

Não há estudos clínicos que tentam correlacionar o uso de fitoterápicos e a melhora da polipose nasal.

TRATAMENTO CLÍNICO X TRATAMENTO CIRÚRGICO NOS PACIENTES COM RINOSSINUSITE CRÔNICA E POLIPOSE NASAL

Poucos estudos na literatura tentam correlacionar o tratamento medicamentoso e cirúrgico nos pacientes com polipose nasal.

Em 1988 e 1997, Lildholdt et al. desenvolveram dois estudos abertos onde pacientes com polipose nasal foram separados em 2 grupos com tratamentos distintos: um grupo recebeu uma injeção de 14 mg de betametasona e spray nasal de corticoesteróide tópico (beclometasona

em 1988 e budesonida em 1997) e o outro grupo foi submetido à polipectomia simples seguido de spray nasal do mesmo corticoesteróide tópico. Após 12 meses, ambos os grupos foram submetidos a um questionário relacionado aos sintomas nasais e ao olfato. Os resultados observados foram o mesmo em ambos os grupos, concluindo que o corticoesteróide agia de forma semelhante à polipectomia cirúrgica, realizando, portanto, uma polipectomia medicamentosa.

Blomqvist et al. acompanharam 31 pacientes com polipose nasal. Todos os pacientes receberam prednisona oral por 14 dias e budesonida tópica nasal por quatro semanas. A seguir, apenas uma das fossas nasais dos 32 pacientes foi submetida à cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais, e no pós-operatório, todos os pacientes receberam corticoesteróide tópico nasal bilateral por 12 meses. Após 12 meses, os pacientes foram submetidos a testes de olfação específicos para cada fossa nasal, e a um questionário dos sintomas nasais. Os autores observaram que o olfato dos pacientes apresentou melhora em 12 meses, sem melhora adicional na fossa nasal operada. O procedimento cirúrgico teve benefício adicional na queixa de obstrução e secreção nasal. Os autores concluíram que o tratamento cirúrgico deve ser indicado após o tratamento medicamentoso, especialmente se houver persistência da obstrução e secreção nasal, mas não se a hiposmia for a queixa primária do paciente.

Em 2004, Ragab et al. realizaram um estudo prospectivo com 90 pacientes com rinossinusite crônica com e sem polipose nasal. Separaram os pacientes num grupo que seria submetido a tratamento clínico e outro, a tratamento cirúrgico. Os pacientes do grupo clínico receberam eritromicina oral, corticoesteróide tópico nasal e lavagem nasal com solução alcalina por 12 semanas, enquanto o grupo cirúrgico foi submetido à cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais de acordo com a extensão de sua doença. No pós-operatório, esses pacientes receberam por duas semanas eritromicina oral, tramazolina spray nasal e lavagem nasal com solução alcalina, assim como corticoesteróide tópico nasal por três meses. Ambos os grupos foram avaliados com 6 e 12 meses em relação ao SNOT-20, SF-36, dosagem nasal de óxido nítrico e rinometria acústica. Ambos os grupos apresentaram resultados semelhantes, não havendo diferença estatística entre os grupos ($p > 0.05$), exceto o volume nasal total, aferido pela rinometria acústica, em que os pacientes submetidos à cirurgia apresentaram valores mais elevados em relação ao grupo que recebeu somente o tratamento clínico.

Apesar dos quatro estudos sugerirem que o tratamento clínico e o cirúrgico apresentam os mesmos resultados, algumas observações devem ser levadas em consideração:

1. Os estudos de Lildholdt et al. eram estudos abertos, não-controlados, com baixo nível de evidência;
2. Nenhum dos estudos descreveu a extensão da

polipose nasossinusal. Assim, um paciente com polipose extensa pode estar sendo pareado a um paciente com a doença restrita a um edema em meato médio e, dessa forma, o prognóstico poderia ser diferente;

3. A eficácia da cirurgia nasossinusal para a melhora da polipose nasal mostrou-se efetiva em todos os estudos que a compararam com o tratamento clínico e, portanto, a cirurgia deve ser considerada uma das opções terapêuticas para o tratamento da polipose nasal;

4. Nos estudos de Blomqvist et al. e Ragab et al., o tratamento cirúrgico, associado ao tratamento clínico, foi mais eficaz que o tratamento clínico em relação à obstrução nasal dos pacientes;

Devem ser levados em consideração os efeitos colaterais em longo prazo das medicações a serem prescritas. Os corticoesteróides sistêmicos, por exemplo, apresentam efeitos colaterais severos e, por isso, devem ser utilizados por 2 a 3 semanas em doses regressivas, no período da manhã, no máximo 4 vezes ao ano. A chance de efeitos colaterais aumenta com a dose e duração da medicação e, portanto, a dose mínima necessária para o controle da doença deve ser dada. Os corticoesteróides tópicos também podem apresentar efeitos colaterais menores, quando utilizados em longo prazo, como sangramentos nasais e perfuração septal, assim como efeitos colaterais maiores como efeitos no crescimento, efeito ocular, efeito ósseo e efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, uma vez que sua biodisponibilidade sistêmica varia de <1 a mais de 40-50%. O uso crônico de antibióticos, por sua vez, pode levar a quadros de mal-estar, diarreia e, em mulheres, infecções fúngicas vaginais. Quadros alérgicos também podem ser desencadeados, assim como quadros da Síndrome de Stevens-Johnson e a ototoxicidade irreversível gerada pelos aminoglicosídeos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Dentre os objetivos do tratamento da polipose nasal estão a melhora dos sintomas nasossinusais - obstrução

nasal, congestão, hiposmia, anosmia e hipersecreção; assim como a redução do número de infecções e recorrências e uma melhora dos sintomas das vias aéreas inferiores, quando presentes.

Cientes de que o tratamento clínico em longo prazo é eficiente, mas pode apresentar efeitos colaterais importantes, o momento de indicar a cirurgia da polipose nasal deve ser definido.

De uma forma geral, o tratamento clínico deve ser administrado por pelo menos três meses e, quando não há melhora da sintomatologia, caracterizando falha terapêutica, a cirurgia deve ser indicada.

O tratamento cirúrgico deve ser indicado quando a queixa primária do paciente é a obstrução nasal e/ou secreção nasal. Ragab et al. observaram objetivamente, através da rinometria, uma melhora no fluxo nasal de pacientes submetidos à cirurgia, em relação aos submetidos ao tratamento clínico.

A melhora da hiposmia com o procedimento cirúrgico é motivo de controvérsia. Enquanto Blomqvist et al. não observaram diferenças no olfato entre as fossas nasais de pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico e o tratamento clínico, Alobid L et al. observaram que os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentaram melhores índices nos questionários de qualidade de vida em relação à hiposmia quando comparado ao grupo submetido ao tratamento clínico.

Alguns estudos na literatura demonstram a melhora do quadro pulmonar após o tratamento cirúrgico da polipose nasal e, dessa forma, a presença de doença pulmonar associada à polipose nasal, de difícil tratamento, também é uma indicação para o procedimento cirúrgico, na falha do tratamento clínico.

Segundo Bachert et al., a cirurgia deve ser indicada nas falhas terapêuticas, na presença de efeitos adversos, baixa adesão ao tratamento clínico pelo paciente e nas complicações das rinosinusites. O Quadro 9 aponta as principais indicações cirúrgicas no tratamento da polipose nasossinusal.

Quadro 9. Indicações cirúrgicas no tratamento da polipose nasossinusal.

Falha no tratamento medicamentoso administrado por pelo menos 3 meses
Efeitos adversos ao tratamento clínico
Baixa adesão do paciente ao tratamento medicamentoso
Queixa primária de obstrução nasal, hipersecreção e/ou alterações do olfato, sem melhora com tratamento clínico
Presença de sintomas persistentes em vias aéreas inferiores, sem melhora com tratamento medicamentoso
Complicações das rinosinusites.

Uma vez considerada a cirurgia, o tratamento pré-operatório com corticoesteróide sistêmico pode facilitar o procedimento cirúrgico por reduzir o tamanho dos pólipos. A antibioticoterapia pré-operatória está indicada na vigência de processo infeccioso associado, a fim de reduzir o processo inflamatório intra-operatório, reduzindo a sangramento no decorrer do procedimento. O estudo anatomopatológico dos pólipos nasais, seja ele pré ou intra-operatório, pode ser útil na identificação da possível eosinofilia e, conseqüentemente, no conhecimento da doença de difícil controle. A utilização de corticoesteróide prévia, no entanto, pode impedir o achado eosinofílico.

Várias modalidades cirúrgicas já foram descritas para o tratamento da rinossinusite crônica com polipose nasal, todas elas com suas vantagens e desvantagens. As técnicas cirúrgicas baseiam-se desde a remoção exclusiva dos pólipos nasais (polipectomia simples) até a extração dos pólipos associados com a esfenotmoidectomia radical, como descritas em capítulo específico. Dessa forma, de acordo com o estadiamento da doença, determinado procedimento cirúrgico será realizado. Em alguns casos, a associação de técnicas externas, como a esfenotmoidectomia externa, a cirurgia osteoplástica do seio frontal ou mesmo a sinusectomia maxilar via externa, podem ser associadas à esfenotmoidectomia intranasal e/ou sinusotomia frontal intranasal.

Os resultados cirúrgicos dependem de vários fatores como: técnica cirúrgica, idade do paciente, comorbidades, doenças sistêmicas associadas à polipose nasal, instrumental cirúrgico, entre outros.

Não há relatos na literatura que comparem a eficácia da frontoetmoidectomia externa com o acesso endonasal. No entanto, os estudos que comparam a cirurgia de Caldwell-Luc e a antrostomia maxilar via endonasal mostram que a via externa apresenta maior chance de comorbidades como edema orofacial e alteração de ramos do nervo trigêmeo. A cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais apresenta um índice de resolução dos sintomas nasossinusais de 73-97,5% com uma taxa de complicações em torno de 1%.

Dentre os materiais cirúrgicos que podem ser utilizados, não há diferença estatística em utilizar pinças cortantes ou não-cortantes. O uso do microdebridador reduz consideravelmente o tempo cirúrgico, o sangramento intra-operatório e as crostas pós-operatórias quando comparados aos métodos convencionais. A utilização do laser no intraoperatório reduz as crostas no pós-operatório.

A recorrência da polipose nasossinusal é alta e pode ocorrer em até 60% dos pacientes em 2 anos de pós-operatório. Dessa forma, mesmo com a utilização de medicação após o procedimento cirúrgico, a cirurgia revisional pode ser necessária. Bhattacharyya observou em seu estudo prospectivo controlado que a melhora dos sintomas dos pacientes com rinossinusite crônica refratária

ao tratamento clínico, após a cirurgia endoscópica para a drenagem dos seios paranasais, é similar à melhora dos pacientes que foram submetidos ao primeiro procedimento, ressaltando a importância da cirurgia de revisão.

Nos casos revisionais, assim como na polipose maciça, onde a anatomia nasossinusal está prejudicada, o uso do sistema tomográfico de navegação pode ser um instrumento útil para evitar complicações.

9 COMPLICAÇÕES DAS RINOSSINUSITES

As complicações agudas das doenças dos seios paranasais são mais frequentes nas crianças do que nos adultos e estão diretamente relacionadas às íntimas relações anatômicas existentes entre os seios paranasais e outras estruturas da cabeça, pescoço e tórax (Quadro 10).

Quadro 10. Complicações das rinossinusites.

Orbitárias	Intracranianas	Ósseas
	Meningite	Osteomielite dos ossos do crânio
Celulite orbitária difusa	Abscesso sub e extradural	
Abscesso subperi-ósteo	Abscesso cerebral	
Abscesso orbitário	Tromboflebite do seio cavernoso	

Existem muitos estudos na literatura que apontam o declínio deste tipo de complicação após o advento da antibioticoterapia, e mais recentemente ainda, com o advento das modernas técnicas de imagem. Entretanto, devemos nos lembrar que nos países subdesenvolvidos, onde a má nutrição, a pobreza e o serviço médico inadequado existem, esse problema é prevalente e apresenta ainda hoje uma alta taxa de mortalidade. É importante enfatizarmos que a RS pode se tornar uma doença grave, apresentando sérias complicações, as quais necessitam de uma abordagem multidisciplinar rápida, pois a demora no diagnóstico pode levar à morte do paciente.

9.1 COMPLICAÇÕES ORBITÁRIAS

Segundo a experiência da maioria dos autores na literatura, as complicações orbitárias são as mais comuns das RSA. Ognibene et al. relataram uma prevalência de 83,1% de complicações orbitárias em 65 pacientes estudados em um período de dez anos. Mortimore e Wormald encontraram 80% numa população estudada em cinco anos. Nos achados de Mekhitarian Neto et al., as crianças do sexo masculino foram as mais acometidas. Antes do advento da antibioticoterapia, a prevalência de complicações orbitárias decorrentes das RSs era bastante elevada.

Algumas séries chegam a citar taxas de mortalidade de 17-19% e prevalência de amaurose de 20-33%. Felizmente essas taxas não ultrapassam 5% nos dias atuais.

Os seios frontal e esfenóide podem ser fonte de infecção orbitária durante a infância tardia, uma vez que a pneumatização deste seio inicia-se aos seis anos de idade. Por outro lado o labirinto etmoidal e o seio maxilar já estão pneumatizados nos neonatos. O COM é a área chave para o desenvolvimento de infecções nos seios paranasais e, na maioria dos casos, para a progressão da inflamação da órbita. Alguns fatores explicam esta correlação: a) a íntima relação entre o conteúdo orbitário e o labirinto etmoidal que é separado da órbita por uma delgada lâmina óssea, a lâmina papirácea; b) a presença de um grande número de suturas e forâmens neurovasculares na parede medial da órbita, especialmente nas crianças, em quem as suturas se encontram abertas, os forâmens mais alargados e os ossos mais porosos, facilitando a disseminação da doença; c) a ocorrência de deiscências congênitas no assoalho da órbita e na lâmina papirácea.

O sistema venoso avalvular, que implica em uma livre comunicação entre a face, a cavidade nasal, os seios paranasais, a órbita e a região pterigoidal, de alguma forma facilita a disseminação das infecções paranasais. Na gênese das complicações orbitárias os vasos mais importantes no sistema são as veias oftálmicas superiores e inferiores, que se comunicam com vasos no interior da órbita e diretamente com o seio cavernoso, permitindo fluxo sanguíneo livre entre as veias etmoidais e as veias da órbita. Portanto, as complicações das infecções rinossinusais podem resultar de extensão direta. A secreção purulenta no labirinto etmoidal pode interromper o suporte sanguíneo para o periosteio, causando necrose avascular da lâmina papirácea. A expansão da doença paranasal à órbita através da contigüidade ou pelos vasos sanguíneos produzirá sinais e sintomas que deverão ser devidamente analisados.

O estadiamento e a classificação das complicações orbitárias das RSs são de extrema importância para a eleição de uma correta conduta terapêutica. Desde 1937 quando Hubert publicou a primeira classificação de complicações de sinusites, até mesmo em 1997 quando Mortimore & Wormald propuseram nova classificação, baseada nas TC, existe uma grande confusão na terminologia das infecções orbitárias mostrada pelo fato de muitos autores usarem palavras como pré-septal ou periórbita, que pela definição descrevem condições extra-orbitárias, para estágios de infecção dentro da órbita.

A classificação original de Chandler, publicada em 1970, e desde então a mais utilizada divide as celulites orbitárias nas seguintes categorias: 1) edema periorbitário, 2) celulite orbital, 3) abscesso subperiosteal, 4) abscesso de órbita, 5) trombose do seio cavernoso. Essa classificação foi estabelecida na era pré-TC e a sua terminologia não leva em conta parâmetros anatômicos que caracterizam

o compartimento orbital. Tecnicamente, a órbita inicia-se após o septo orbitário. Essa estrutura é uma reflexão do periosteio orbital (denominado de periórbita) que, ao nível do rebordo orbitário, adota uma direção vertical, compartimentalizando a órbita e separando o conteúdo orbital do palpebral. Dessa maneira, nenhum processo patológico orbital pode ser denominado de pré-septal. O termo pré-septal é usado, atualmente, para a descrição de patologia palpebral e deve ser abandonado para a caracterização de patologias orbitais. Problemas semelhantes existem com as designações “celulite peri-orbitária” e “retro-orbitárias” de uso corrente na prática clínica para nomear infecções intraorbitárias, que são inexactas. A última categoria da classificação de Chandler (trombose do seio cavernoso) não diz respeito à patologia orbital, mas sim faz menção a uma das mais temidas complicações intracranianas das celulites e, portanto, também não pode ser considerada como um sub-tipo de celulite orbital.

Dessa forma, até a classificação de Chandler, a mais utilizada, apresenta falhas. Para simplificar utilizaremos a classificação proposta por Velasco-Cruz et al., que é baseada em termos mais específicos, para ajudar o médico a estabelecer as condutas em cada caso de forma linear (Tabela 5).

Tabela 5. Complicações orbitárias das rinossinusites agudas, segundo Velasco e Cruz.

I	Celulite orbitária
II	Abscesso subperiosteal
III	Abscesso orbitário

Celulite orbitária difusa: Existe edema difuso do conteúdo orbital com alargamento do músculo reto adjacente ao seio infectado. O paciente apresenta proptose axial (protusão do globo ocular para frente), quemose (edema conjuntival), sensibilidade aumentada, dor com a movimentação da musculatura extra-ocular, edema e hiperemia da pálpebra. Pode ocorrer discreta alteração da motilidade ocular. A acuidade visual, os reflexos pupilares e o fundo de olho estão normais.

Abscesso subperiosteal: É definido pela presença de líquido (freqüentemente coleção de material purulento) entre a periórbita e a parede óssea da órbita. Existem edema palpebral, quemose, proptose não-axial (protusão do globo ocular de sentido inferior, superior ou lateral). Há inflamação da conjuntiva, dor e restrição da motilidade ocular. Não há diminuição da acuidade visual, e o fundo de olho e os reflexos pupilares estão normais.

Abscesso Orbitário: Representa um quadro de extremo e imediato perigo, pois a infecção se propagou para dentro do conteúdo orbitário. Existem proptose, quemose, dor importante que aumenta com a pressão do bulbo ou movimentação do mesmo e limitação da movimentação

ocular. Podemos encontrar ainda oftalmoplegia, congestão das veias da retina, papiledema, perda visual por isquemia ou neurite óptica. Como piora da complicação a extensão pode acometer o seio cavernoso.

Não devemos nos esquecer de que muitas vezes esses quadros podem estar associados; por exemplo, um típico abscesso subperiósteo pode apresentar um halo de infiltração na gordura orbitária circunvizinha.

Considerações e tratamento

As novas modalidades de imagens radiológicas como a TC e a RM, bem como a endoscopia nasossinusal trouxeram uma contribuição ímpar para o diagnóstico mais precoce nesses casos e também permitiram identificar o estágio da complicação, propiciando ao médico a chance de instituir uma terapia mais adequada.

Dessa forma, após anamnese detalhada, exame físico minucioso (otorrinolaringológico, oftalmológico e às vezes neurológico, quando necessário) e exames laboratoriais, o exame radiológico se impõe.

A TC mostra uma melhor localização tridimensional do tamanho do abscesso quando presente, bem como uma relação clara com o globo ocular, a musculatura extra-ocular e o nervo óptico. Nas crianças, a distinção entre celulite orbitária e abscesso subperiósteo é crítica. Segundo Clary et al., a correlação entre achados radiológicos e operatórios, embora não absoluta, substancia o uso da TC como um guia terapêutico e isso, hoje, é indiscutível.

Nos casos de abscesso subperiósteo a TC revela descolamento da periórbita de uma das paredes relacionadas aos seios paranasais (teto, lâmina papirácea e assoalho orbitário). Esse descolamento é evidenciado pela presença de opacificação homogênea entre a parede orbitária e a periórbita deslocada. Há edema do músculo extra-ocular relacionado ao abscesso e deslocamento não-axial do globo ocular. No abscesso orbitário, a TC revela obliteração dos músculos extra-oculares e do nervo óptico, e uma massa homogênea compatível com abscesso. O diagnóstico diferencial das celulites orbitárias inclui, principalmente, infecção palpebral, inflamação orbitária idiopática (pseudotumor) e neoplasia.

Healy está absolutamente correto quando afirma que o princípio básico descrito por Chandler permanece verdadeiro até hoje: internação do paciente, avaliação oftalmológica e tratamento agressivo, através de antibioticoterapia endovenosa de largo espectro, que atravessa a barreira hemato-encefálica, visando sempre os agentes mais comumente encontrados. Entre eles destacamos: *Haemophilus influenza* (principalmente nas crianças menores de cinco anos), *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*. Anaeróbios são, ocasionalmente, isolados em crianças. É importante a instituição rápida do tratamento com as alterações que se façam necessárias após o resultado de exame de cultura, que pode ser

realizado no ambulatório diretamente no meato médio, com a orientação da fibra óptica nasal. O tempo total de tratamento deve ser avaliado de acordo com a evolução clínica do paciente (Tabela 6).

Tabela 6. Tratamento das complicações das rinossinites em adultos e crianças com função renal normal.

Adultos	Crianças
Oxacilina- 2 g EV de 6/6 h + Ceftriaxone - 2 g EV de 12/12 h	Oxacilina - 200 mg/kg/dia EV de 8/8 h + Ceftriaxone - 100 mg/kg/dia EV de 12/12 h
Amoxicilina clavulanato - 1 g EV de 8/8 h	Amoxicilina clavulanato - 100 mg/kg/dia EV de 8/8 h
Levofloxacina- 500 g/dia EV + Clindamicina - 600 mg EV de 8/8h	Cloranfenicol - 100 mg/kg/dia EV de 6/6 h

A indicação cirúrgica é fundamental nos casos de abscessos. Em alguns casos a decisão de operar está ligada a duas situações. Na primeira, o doente não está evoluindo bem com a antibioticoterapia após 24-48 horas. Os parâmetros utilizados para avaliar a evolução do paciente são: sinais flogísticos, motilidade ocular, proptose, e principalmente a função visual. Na vigência de deterioração visual ou ausência de melhora do quadro como um todo, a cirurgia não deve ser postergada. Na segunda situação, o paciente melhora, mas persiste com alterações oculares inaceitáveis. Nesse caso, a drenagem do abscesso acompanhada da cirurgia do seio paranasal acometido deve ser realizada.

A decisão da técnica cirúrgica depende da experiência individual e domínio técnico do cirurgião. Atualmente, e com uma frequência cada vez maior os cirurgiões têm dado preferência para a técnica da cirurgia endoscópica nasossinusal. Muitas vantagens têm sido relatadas:

1) tratamento da doença básica (limpeza das cavidades infectadas, remoção de estruturas estreitadas e alargamento do espaço limitado para drenagem e ventilação de todo COM) e concomitantemente, drenagem do abscesso orbitário;

2) a facilidade em se atingir a localização típica dos abscessos subperiósteos e intraorbitais na parede medial da órbita com os endoscópios;

3) técnica diagnóstica: é possível se fazer um exame mais preciso nas fossas nasais (avaliar a presença de corpos estranhos, pólipos ou mesmo tumores) e uma coleta apropriada de material para cultura;

4) a segurança do procedimento: é uma técnica extremamente segura em mãos de cirurgião experiente, que oferece ao paciente uma recuperação em período de tempo mais curto, diminuindo os dias de hospitalização;

5) não deixa cicatrizes e apresenta baixos índices de complicação cirúrgica. A frontoetmoidectomia externa,

bastante utilizada, na nossa opinião deveria ser reservada para os casos de revisão ou para os casos onde o abscesso de órbita se encontra lateral pós-infecção do seio frontal. Na presença de um abscesso localizado em regiões de difícil acesso por via endoscópica, outras abordagens cirúrgicas rotineiramente usadas por especialistas em cirurgia orbital podem ser empregadas. O acesso transconjuntival para o assoalho da órbita e para a parede medial (acesso infracaruncular) é uma excelente opção para a drenagem orbitária. O mesmo pode ser dito para o acesso através do sulco palpebral superior que fornece uma ampla exposição do teto da órbita.

9.2 COMPLICAÇÕES INTRACRANIANAS

São complicações mais raras, mas potencialmente perigosas, pois apresentam ainda, uma taxa de mortalidade significativamente alta (20-40%), apesar de todos os recursos diagnósticos e terapêuticos modernos. Kraus & Tovi apresentaram um estudo de 58 casos de complicações do sistema nervoso central em 39 crianças, onde em 20% dos casos a causa era a RS. Lerner et al., estudando 443 crianças admitidas no Children's National Medical Center, encontraram 3% de complicações do sistema nervoso central de origem rinossinusal.

Por causa da localização anatômica, os seios etmoidais, esfenoidais e frontais são mais propensos a provocar problemas intracranianos. Os processos agudos, além dos crônicos agudizados, apresentam um maior número de complicações. Esse tipo de complicação ocorre mais comumente por tromboflebite retrógrada através das veias diplóicas avalvulares. Essas se comunicam extensivamente com as veias da dura e com as veias emissárias as quais se interligam com as veias sagitais superiores e corticais. Na adolescência temos uma vascularização aumentada do sistema diplóico e que coincide com a expansão dos seios frontais, ambos os fatores predisponentes para o desenvolvimento dessas complicações pós-RS frontal.

A inflamação focal (osteíte do osso frontal) pode levar à necrose avascular e osteomielite das placas anterior e posterior do osso frontal. Quando a disseminação se faz para a placa anterior, pode se formar um edema da pele sobre o seio frontal, protuso como uma massa, caracterizando o tumor edematoso de Pott. Quando a disseminação é posterior, poderemos ter o aparecimento das meningites e abscessos.

Meningite

É a condição intracraniana mais comum. É uma inflamação da pia-máter e aracnóide, tendo a RS esfenoidal como principal causa.

Singh et al. encontraram 22 casos de meningites (10%) em 219 crianças estudadas com complicações intracranianas; 59% dos casos apresentavam inflamação orbital

associada; 46% dos casos foram a óbito. Infelizmente esse tipo de complicação ainda apresenta uma taxa de mortalidade alarmante.

Os pacientes apresentam-se com temperatura alta, letargia, rigidez nucal, fotofobia, cefaléia. A dor é difusa e intensa devido ao envolvimento das meninges. A pesquisa do líquor é fundamental após o exame neurológico.

Abscessos sub e extradurais

Singh et al. encontraram 144 casos de abscessos (127 subdurais e 17 extradurais) nas 219 crianças estudadas já referidas anteriormente. Ocorrem, geralmente, em crianças mais velhas e representam 50-70% de todos os empiemas subdurais.

A apresentação clínica é pouco reconhecida e o diagnóstico freqüentemente atrasado em uma a três semanas, quando os sintomas progridem com sinais de aumento da pressão intracraniana: piora da cefaléia, vômitos, letargia, alterações de comportamento, edema palpebral. A taxa de mortalidade varia de 18% a 40%.

Abscessos cerebrais

Singh et al. encontraram 38 casos de abscessos cerebrais nas suas 219 crianças estudadas. Gallagher et al. encontraram 14% de abscessos cerebrais em 176 pacientes. Esse tipo de abscesso ocorre muito pouco na infância, compreendendo menos de 25% dos abscessos cerebrais na população geral. A doença otorrinolaringológica é a fonte mais comum desses abscessos, sendo a origem rinossinusal responsável por quase 2/3 dos casos. Entretanto, quando o abscesso se forma, há uma taxa de 10-20% de mortalidade apesar da terapia agressiva e precoce instituída rapidamente. A clássica apresentação neurológica, vista com freqüência no adulto, é freqüentemente discreta ou ausente na criança. Os sintomas focais e de aumento da pressão intracraniana às vezes aparecem tardiamente com deterioração progressiva das condições gerais, coma e paralisia dos nervos cranianos.

Tromboflebite do seio cavernoso

A formação de abscesso orbitário pode eventualmente migrar para o seio cavernoso, culminando em uma trombose retrógrada dessa estrutura. Como sinais e sintomas importantes temos: febre, prostração, dor severa e profunda atrás da órbita, acometimento bilateral com perda visual e oftalmoplegia. O prognóstico é sombrio e a taxa de mortalidade é alta, 30%.

Considerações e tratamento

A TC do cérebro, órbita e seios paranasais, com e sem contraste, deve ser realizada para confirmar a presença e delinear a extensão da complicação. A imagem de RM pode ser mais sensível na detecção de estágios mais precoces sendo, de modo geral, mais indicada para o estudo das alterações do parênquima cerebral.

Altas doses de antibioticoterapia devem sempre ser iniciadas precocemente por via endovenosa, mesmo que o agente causal não seja ainda conhecido. O ajuste definitivo do tratamento é guiado pelos resultados da cultura e a duração é determinada pela resposta clínica. Habitualmente são utilizadas associações de dois ou mais antimicrobianos, principalmente em decorrência de infecção causada por mais de um agente etiológico. Os patógenos mais encontrados são os Streptococcus, os Staphylococcus e os anaeróbios. A grande maioria dos casos requer craniotomia e drenagem cirúrgica para sucesso do tratamento.

Complicações ósseas

A osteomielite dos ossos da base crânio é uma complicação que pode ser fulminante em virtude da ausência de barreira anatômica nas veias diplóicas do cérebro. A incidência desse tipo de complicação é maior na adolescência. Ela pode cursar com febre alta, dor local e intensa, cefaléia e alterações de consciência de uma forma lenta e gradativa. O tratamento se faz com antibioticoterapia endovenosa. Somente nos casos onde há presença de seqüestros ósseos a cirurgia é indicada.

9.3 COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS RINOSSINUSITES

Da mesma forma que no surgimento das complicações, a íntima relação entre os seios paranasais, a fossa craniana e a órbita expõe os conteúdos orbitário e craniano ao risco de lesão durante a cirurgia dos seios paranasais, principalmente dos seios etmoidais. Apesar das complicações serem raras, elas podem resultar em morbidade séria culminando na mais grave que é a perda visual permanente.

Atualmente, a cirurgia endoscópica dos seios paranasais tem sido o procedimento de escolha para o tratamento das RSC e PN, relativamente seguro, especialmente quando realizado sob supervisão nos programas de treinamento otorrinolaringológicos modernos.

A incidência dessas complicações varia muito na literatura, independente da abordagem externa, intranasal ou intranasal assistida pelo endoscópio. Para alguns autores, o índice de complicações pós-cirurgia endoscópica é menor, para outros não. Entretanto, segundo Bolger & Kennedy, seguramente, nos dias atuais, estamos operando

Tabela 7. Complicações pós-cirurgia dos seios paranasais.

	Complicações maiores	Complicações menores
Orbitárias	Hematoma	Enfizema orbitário
	Perda de visão	Equimose palpebral
	Diplopia	
	Trauma das vias lacrimais	
Intracranianas	Fístula liquórica	Fístula liquórica não-complicada
	Pneumoencéfalo	
	Encefalocele	
	Abscesso cerebral	
	Meningite	
	Hemorragia intracraniana	
Hemorragia	Lesão cerebral	
	Severa (exige tampão extenso e transfusão sangüínea)	Leve
	Lesão da artéria etmoidal anterior	
	Lesão da artéria esfenopalatina	
Outras	Lesão da artéria carótida interna	
	Exacerbação severa de asma pré-existente	Exacerbação leve de asma pré-existente
	Síndrome do choque tóxico	Anisocoria
	Anosmia	Sinéquia
	Morte	Hiposmia
		Infecção local (osteíte)
		Rinite atrófica
	Irritação temporária do nervo infra-orbital	
	Hiperestesia de lábios ou dentes	

muito melhor e atingindo completamente os seios paranasais. As complicações podem ser divididas em maiores e menores e estão explicitadas na Tabela 7.

Metanálises desses dados sugerem que as complicações maiores ocorrem em cerca de 1% dos casos e as menores 5-6% dos casos, ou seja, incidência baixa, mesmo em instituições de ensino, provavelmente pelo avanço na monitoração videoscópica, cirurgia com neuronavegação, e na melhoria dos métodos de ensino de treinamento e técnica cirúrgica. Stamm, em 1995 relatou ter encontrado em 420 pacientes operados de 1983 a 1993, cinco casos de fístula líquórica, três casos de lesão de órbita, seis casos de hemorragia, cinco casos de dor facial e um caso de meningite. Voegels et al. descreveram a presença de 66 casos de sinéquias, cinco casos de leão da lâmina papirácea, um caso de lesão da artéria etmoidal anterior, um caso de fístula líquórica e um caso de enfisema subcutâneo periorbitário em 706 casos operados de 1995 a 2000.

O cirurgião deve estar familiarizado com a anatomia e a fisiologia, técnicas operatórias básicas, áreas de risco e estratégias importantes para reconhecimento precoce e tratamento adequado dessas complicações. Um planejamento adequado por meio de exames laboratoriais, endoscópico e radiológicos (TC e RM) ajuda a prevenir e mesmo minimizar as complicações. Segundo Guideline Europeu sobre Rinossinusites de 2007, atenção especial deve ser dada para os fatores de risco para as complicações pós-cirurgia dos seios:

- extensão da patologia: requerendo infundibulotomia ou cirurgia completa de todos os seios;
- primeira ou cirurgia revisional: perda de limites anatômicos, deiscência de lâmina papirácea;
- lado mais afetado dos seios: o direito é o mais freqüentemente afetado e o mais difícil de ser operado;
- Hemorragia presente durante a cirurgia: o uso de microdebridador e a sistematização do uso contínuo de anestésicos endovenosos com metabolização plasmática - Propofol diminuíram bastante o índice de hemorragia;
- Experiência do cirurgião: Um programa de treinamento específico, incluindo dissecação cadavérica, cursos de técnicas cirúrgicas, estudo de vídeos, supervisão nas primeiras cirurgias, progressão gradual na complexidade das mesmas é sempre recomendado.

Outro ponto importante é a obrigaçã do cirurgião de discutir o procedimento e seus riscos com o paciente. O consentimento informado é o processo de explicação do procedimento e seus riscos, benefícios e tratamentos alternativos, incluindo implicações, caso a cirurgia não seja feita, permitindo ao paciente tomar a decisão de operar ou não. Segundo Wolf et al., essa é a chave para reduzir a insatisfação do paciente. Além dos aspectos médico-legais, uma relação médico-paciente adequada contribui para que o procedimento seja praticado com mais segurança e tranquilidade pelo cirurgião.

10 RS CRÔNICA E VIAS AÉREAS INFERIORES

O objetivo desta apresentação é correlacionar a RSC e hiper-reatividade brônquica.

A síndrome crônica inflamatória respiratória apresenta um amplo espectro de manifestações clínicas. Nos casos severos ocorre o comprometimento de todo o trato respiratório, nas vias respiratórias superiores (VRS) a RSC e nas vias respiratórias inferiores (VRI) a hiper-reatividade brônquica. A relação entre VRS e VRI apresenta fortes evidências; RSC não-alérgicas e principalmente as alérgicas são fatores de risco para a presença da asma brônquica. A assertiva de que o nariz é o centro da síndrome crônica inflamatória é justificada por ele constituir o local preferencial para a deposição dos aeroalérgenos, inclusive os alérgenos bacterianos e fúngicos. A fisiopatologia da hiper-reatividade brônquica envolve vias diferentes: a obstrução nasal e respiração bucal, o reflexo naso-sinuso-brônquico, a liberação de mediadores inflamatórios (citocinas e interleucinas), a microspiração das VRI todos estes fatores facilitando a asma brônquica.

A incidência de alergia na RSC é extremamente variável. Esta variabilidade provavelmente é consequência das características da amostra populacional que é analisada. Friedman encontrou 94% de alérgicos em portadores de RSC hiperplástica submetidos a sinusectomias; trabalhos mais recentes em pacientes portadores de RSC submetidos à FESS, a incidência de alérgicos oscilou entre 14% a 60%; na infância, também em crianças submetidas à FESS a alergia variou de 49% a 60%.

Comentários da Clínica e Epidemiologia da RSC e Hiper-reatividade brônquica

Estudos de diagnóstico por imagem da RSC executados em uma amostra populacional de pacientes asmáticos demonstram alterações radiológicas sugestivas de RSC em 88% dos portadores de asma leve e em 100% dos portadores de asma severa. Ao se comparar um grupo controle (ñ.asmáticos) com o grupo de asmáticos, concluiu que o seio etmoidal é o mais afetado no grupo de asmáticos. Convém ressaltar que as alterações por imagem não devem ser dissociadas do quadro clínico, sob o risco de ocorrer falsos positivos.

Estudos clínico-epidemiológicos correlacionam de forma positiva a RSC e afecção brônquica. Numa amostra de portadores de RSC, 40% eram saudáveis nas VRI; 60% apresentavam hiper-reatividade brônquica; destes 36% apresentavam bronco-provocaçã positiva à histamina e 24% eram asmáticos. Numa amostra de portadores de bronquiectasia, 70% apresentavam RSC; numa populaçã de portadores de asma não alérgica houve “alta incidência” de RSC.

Em estudo dedicado à bacteriologia das VRS/VRI em portadores de RSC. Os autores constataram cultura positiva em 71% da secreção sinusal e em 8% do lavado brônquico e não fizeram menção sobre a concordância das biotas. Esta pesquisa sugere que na RSC a micro-aspiração das secreções pela VRI tem importância secundária.

Bachert et al. em um estudo atual correlacionaram RSCsPN, RSC com PN e afecção pulmonar. Concluíram que os diferentes mediadores inflamatórios e os diferentes tipos de regeneração tissular nas duas formas de RSC determinam afecções brônquicas distintas; na RSCsPN é prevalente a asma brônquica e na RSCcPN é prevalente a DPOC.

Comentários sobre a histopatologia e imunopatologia

Estudos histopatológicos e imunohistoquímicos nos portadores de RSC e asma brônquica, observam características semelhantes na mucosa sinusal e brônquica: espessamento da membrana basal, infiltrado eosinofílico, proliferação de miofibroblastos e aumento da expressão de Il-1, Il-3, Il-5, Il-6 e Il-8 e de citocinas Th-2. A RSCcPN apresenta infiltrado eosinofílico exuberante e concentrações diferentes das interleucinas e das citocinas, quando comparadas com a RSCsPN, o que determina formas diferentes de reparação tecidual. A RSC e asma brônquica fazem parte de uma doença sistêmica que compromete o trato respiratório como um todo.

Recentemente as pesquisas sugerem que a tríade sintomática intolerância à AAS, asma brônquica e polipose naso-sinusal está relacionada à resposta imuno-alérgica ao superantígeno do *Staphylococcus aureus* (uma enterotoxina). Por outro lado, em asmáticos, Lee et al. observou aumento significativo da IgE específica ao superantígeno no *S.aureus* e sugeriu que esta IgE correlaciona-se com a hiper-reatividade brônquica.

Tratamento da RSC e sua repercussão na hiper-reatividade brônquica

A abordagem cirúrgica das RSC, sejam as sinusectomias maxilo-etmoidais assim como as FESS, sugerem melhora da asma, tanto em crianças como em adultos o que pode ocorrer em 80% dos indivíduos submetidos à FESS. Por outro lado, Smith et al. ponderam que a FESS melhora a qualidade de vida nos portadores de RSC, mas na tríade da intolerância à AAS os resultados da cirurgia são decepcionantes. Kim et al. avaliaram o quadro clínico e endoscópico nos portadores de RSC sem e com asma submetidos à FESS; na amostra de RSC com asma os resultados pós-cirúrgicos foram piores. Ragab et al. demonstram que tanto o tratamento clínico como o cirúrgico para a RSC melhoram os parâmetros subjetivos e objetivos da asma (FEV1). O tratamento clínico mostrou-se mais duradouro que o cirúrgico.

O emprego de antileucotrienos na tríade da intole-

rância à AAS controla a RSC; o tratamento clínico da RSC melhora os sintomas de asma e a qualidade de vida em crianças.

Os trabalhos mostram resultados conflitantes em relação ao tratamento cirúrgico, principalmente nos casos da tríade de intolerância à AAS. Os tratamentos clínico e cirúrgico da RSC com asma sugerem resultados benéficos, porém, são necessários estudos aleatórios e com avaliação objetiva dos resultados.

Conclusão

O papel da RSC na asma ainda é parcialmente compreendido, principalmente pela deficiência de classificação clínica e conhecimento dos mecanismos patogênicos.

As evidências clínicas, epidemiológicas e imunológicas existentes apontam para o conceito de uma doença inflamatória única envolvendo a via aérea superior e inferior. Esse conceito sugere que a RSC e a asma não são doenças localizadas, mas parte de uma doença inflamatória sistêmica envolvendo todo o trato respiratório. Com isso, deve-se considerar estratégias de tratamento combinados para a RSC e asma.

11 RINOSSINUSITES FÚNGICAS

Os fungos, assim como as bactérias e os vírus, estão bem definidos como uma das etiologias das RSs, especificamente dos quadros crônicos (RSC). Viáveis ou não, podem ser encontrados nas fossas nasais tanto em pacientes com RSC como em indivíduos normais de forma crescente desde o nascimento, o que torna difícil diferenciar estes microorganismos como colonizadores ou agentes infecciosos. Todas as explicações sobre o que realmente determina as modificações no comportamento dos fungos e das respostas inflamatórias do hospedeiro a sua presença dentro das vias aéreas ainda estão longe de serem completamente elucidadas. Enquanto isso segue clinicamente fundamental definir se a mucosa respiratória apresenta ou não invasão fúngica.

Sua classificação compreende três entidades. A bola fúngica em um extremo do espectro, benigna e a RS fúngica invasiva no outro extremo, com elevada morbimortalidade, porém ambas apresentando diagnósticos clínico e laboratorial inequívocos. Por último, a rinosinusite fúngica alérgica (RSFA), mais prevalente que as demais, porém com nomenclatura, métodos de confirmação diagnóstica e possibilidades terapêuticas muito questionadas na literatura, tanto no sentido de nem ser uma patologia propriamente fúngica, como no sentido de ser ainda mais prevalente que o descrito até o momento.

Classicamente os diferentes tipos de RSFA seguem sendo diferenciados nas formas invasiva e não-invasiva. Tanto a bola fúngica como a RSFA são considerados processos não-invasivos, onde os sinais e sintomas são oriun-

dos de uma resposta inflamatória local e/ou sistêmica e há tempo para se discutir diferentes tratamentos. Os processos invasivos são considerados resultado de um processo infeccioso fúngico propriamente dito. A morbidade dos processos invasivos pode variar em diferentes indivíduos, dependendo do grau de imunossupressão do hospedeiro e da agressividade do fungo envolvido. Essas diferenças levam a uma subdivisão dos processos invasivos em: RS fúngica invasiva aguda ou fulminante e a RS fúngica invasiva crônica (Indolente), com prognóstico dependendo da imunidade do paciente (em geral bom). A nomenclatura Rinossinusite Crônica Granulomatosa é utilizada para um grupo específico de pacientes do norte africano.

A infestação saprófita seria um fenômeno no qual fungos são visíveis junto a crostas no nariz e seios paranasais, de forma assintomática. Mais freqüente em pós-operatórios de cirurgias nasossinusais e não propriamente uma entidade dentre as RSs fúngicas.

Classificação:

- Bola fúngica
- Rinossinusite fúngica alérgica
- Sinusite Fúngica Invasiva
 - Rinossinusite fúngica invasiva aguda (fulminante)
 - Rinossinusite fúngica invasiva crônica (indolente)

Bola fúngica

No caso da bola fúngica, ocorre um acúmulo de micélios resultado do depósito e germinação deficiente de esporos de diferentes fungos inalados (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Alternaria sp.*, *Rhizopus microsporus* e *Pseudallescheria boydii*) sobre a mucosa respiratória de um dos seio paranasais isoladamente sem invasão da mucosa. Apesar de não caracterizar-se pela presença de uma resposta inflamatória intensa, não é incomum ocorrerem reações inflamatórias locais com identificação de secreção purulenta drenando do seio paranasal afetado. O tratamento é direcionado à remoção completa dos fungos independente da técnica cirúrgica escolhida (endoscópica, combinada ou externa).

Rinossinusite fúngica alérgica (RSFA)

RSFA foi descrita pela primeira vez há mais de 20 anos, enquanto seus critérios diagnósticos mais citados até hoje foram descritos em 1993 por Bent e Kuhn, incluindo história de hipersensibilidade tipo 1, testes cutâneos ou sorológicos positivos para fungos, polipose nasossinusal, alterações tomográficas características, mucina eosinofílica sem invasão da mucosa pelos fungos e um direto ou cultural positivo para fungos do material extraído de uma exploração cirúrgica. Atualmente existem algumas convicções e muitas incertezas no papel dos fungos nas RSs.

Esporadicamente pacientes podem se apresentar

com quadros clínicos dramáticos pela compressão e deslocamento de estruturas nobres e/ou obstrução nasal agudas, mas, no geral, as apresentações são subclínicas e lentas.

Achados radiológicos sugerem fortemente o diagnóstico com comprometimento (preenchimento) assimétrico de vários seios paranasais com imagem de hipertenuação central, eventuais mucocelos isoladas, assim como afinamento e/ou erosões dos limites ósseos (lamina papirácea e base de crânio) na TC e diminuição do sinal no centro dos seios paranasais afetados na ressonância magnética nuclear (RMN), tanto em T1 como T2, correspondendo a áreas de mucina (teores de proteína altos e de água baixos, além de depósito de metais pesados) e hipersinal periférico pela mucosa inflamada.

A avaliação imunológica desses pacientes demonstra uma positividade significativa tanto nos testes cutâneos como sorológicos para antígenos fúngicos e não-fúngicos. Responsividade a diferentes fungos por um mesmo indivíduo vem levantando a hipótese de haver algum elemento comum a esses microorganismos com poder antigênico importante.¹⁰ IgE sérica elevada também é um achado freqüente nesses pacientes com RSFA.

A identificação macroscópica de uma secreção espessa e tenaz por sua elevada viscosidade, com coloração variando de um marrom claro a marrom ou verde escuro é considerado achado patognomônico de RSFA. Ou seja, nessa doença as características da mucina presente são mais importantes que a histologia da mucosa respiratória para o diagnóstico. Esse fato não deve eliminar a necessidade de serem realizadas avaliações histopatológicas dos pólipos e da mucosa, pela necessidade de excluir-se a possibilidade de um processo invasivo. A mucosa apresenta, na maioria dos pacientes, inflamação crônica com predomínio de eosinófilos, enquanto a mucina é descrita como laminações tipo casca de cebola com eosinófilos necróticos ou em degranulação, em um meio de mucina, com eventuais cristais hexagonais de lisofosfolipase, chamados de cristais de Charcot-Leyden, e raras hifas fúngicas.

Independente da discussão quanto ao real papel dos fungos, um dos principais obstáculos no diagnóstico de RSFA tem sido a dificuldade para identificar e cultivar os possíveis fungos envolvidos. É consenso que além de um laboratório com experiência micológica, haja uma logística de rotina que viabilize o transporte do material coletado assim que o mesmo for removido dos pacientes em meios especiais. Apesar de técnicas de coleta com uso de irrigação parecem permitir a coleta de mais material proveniente de áreas inacessíveis aos swabs ou escovas, cuidado deve ser tomado na interpretação dos resultados pela possível inclusão de material proveniente do rinofaringe, vestibulo e até da pele. Aspiração guiada por endoscopia de diferentes regiões dos seios paranasais de forma seqüencial e independente pode minimizar esse

risco de confusão. Nesse sentido, assim como na pesquisa das bactérias causadoras das RSs, é possível que lavagens do meato médio guiadas por endoscopia apresentem os mesmos resultados que coletas de dentro dos seios paranasais. Mesmo utilizando as mesmas técnicas, seguem sendo muito variáveis os percentuais de positividade entre diferentes autores. A identificação do DNA de diferentes fungos através de reações em cadeia da polimerase (PCR) tem sido interpretada como uma confirmação dos estudos que cultivam fungos na maior parte de seus pacientes e um indicativo para que o problema dos percentuais elevados de culturas negativas nos demais trabalhos esteja na logística desses centros.

A presença de uma resposta inflamatória de hipersensibilidade mediada por IgE e IgG na mucosa respiratória diante da presença dos fungos, ou particularmente de suas proteínas, com significativo recrutamento de eosinófilos e suas conseqüências (formação da mucina) é responsável pelo desencadeamento e manutenção dos sinais e sintomas dos pacientes. A morfologia fúngica guarda íntima correlação com a intensidade da resposta imune pelo paciente. Por exemplo, enquanto esporos e leveduras conseguem ser inteiramente fagocitados, as hifas necessitam auxílio de mais de uma célula inflamatória. A busca pela identificação de imunoglobulinas específicas para diferentes fungos nesse grupo de pacientes é apontada como uma possibilidade para que se torne possível o diagnóstico diferencial correto com outras RSC em que também haja formação de mucina, mas não sejam identificados fungos e/ou presença de atopia. Esses pacientes foram denominados como portadores de rinossinusite eosinofílica mucínica (REM). A comparação recente dos genes contidos em pacientes diagnosticados como RSFA e REM não mostrou diferenças significativas entre os dois grupos.

O tratamento segue incluindo a cirurgia como um importante coadjuvante no tratamento da RSFA, embora com elevada recorrência. Não existem evidências na literatura para definir qual a melhor técnica para esses pacientes, cirurgia minimamente invasiva (MIST) ou FESS ou nasalização. Caso antifúngicos tópicos venham a ser comprovadamente úteis no tratamento desses pacientes, é possível que técnicas com cavidades mais expostas sejam mais indicadas. Até o momento não existe embasamento definitivo para uso de antifúngicos tópicos ou sistêmicos para RSFA.

Corticosteróides tópicos e sistêmicos são a base do tratamento, mas podem requerer uso prolongado desde o pós-operatório imediato, usualmente em doses regressivas. Também está indicado o uso de corticosteroide sistêmico em doses de ataque altas por curto prazo durante infecções das vias aéreas desses pacientes, pelo elevado grau de recidiva da doença diante dessas infecções. Cirurgia endoscópica para remoção dos pólipos, da mucosa hiperplásica e do acúmulo de mucina segue sendo realizada pela me-

lhora dos sinais e sintomas. Imunoterapia pós-operatória demonstrou resultados na prevenção de recorrências em conjunto com outras terapias a curto prazo. Outras medicações, incluindo antileucotrienos, antibióticos com ação antiinflamatória associada não têm na literatura resultados que defendam seu uso até o momento. Resultados definitivos também não estão disponíveis quanto ao uso dos antifúngicos, tópicos e sistêmicos.

Do ponto de vista prático em ambas as situações até o momento, a identificação laboratorial de fungos no material dos seios paranasais parece não determinar diferença no prognóstico, tratamento e qualidade de vida desses pacientes. Todavia, enquanto persistirem dúvidas, pelo menos do ponto de vista acadêmico, o estudo completo desses pacientes valorizando a busca dos fungos e demais elementos que possam fazer parte da patogenia das RSC deve ser estimulado, inclusive pela diferenciação desses pacientes para possíveis terapêuticas que venham a surgir e necessitem da correta classificação dos mesmos. Para isso, a sistematização dos métodos de coleta do material, do tipo de meio e da rapidez do transporte até um laboratório com experiência no estudo de fungos, é essencial no sucesso da identificação desses microorganismos. O conteúdo de lavagens ou coleta por aspiração da secreção com soro fisiológico de áreas sob visão endoscópica deverá ser enviado rapidamente de forma estéril para o laboratório onde pessoal treinado manipulará a secreção sob técnica aceita para não ocorrer contaminação (sob fluxo laminar) com substâncias que dissolvam o muco e liberem os possíveis fungos. Desse material 0,5 ml são cultivados em meios de Sabouraud/glicose (4%) com cloranfenicol (0,4 gl-1) e gentamicina (0,04 gl-1) e incubados por 30 dias a 37 e 30° respectivamente. Outros 0,5 ml devem, se disponíveis, serem analisados por PCR sob rigorosa técnica para evitar resultados falso positivos por contaminação da amostra. O material também deve ser submetido à microscopia para identificação direta de elementos fúngicos (hifas). O uso de técnicas como o PCR pode servir para comprovar que há partículas de fungos dentro do nariz e das cavidades paranasais, podendo ser uma resposta para as dificuldades nos estudos que utilizam a cultura como principal meio de investigação, todavia, não pode ser usado na busca da diferenciação entre colonização e infecção pelos fungos na via aérea superior. Partindo do pressuposto de ser necessária a investigação da presença de fungos, da mesma forma deveríamos realizar testes cutâneos ou sorológicos para comprovar tratar-se de um paciente alérgico de forma geral e, se possível, ao fungo cultivado.

Outras entidades em processo de definição com apresentação clínica muito semelhante a RSFA, principalmente pela presença de mucina e eosinófilos, seriam as rinossinusites eosinofílicas fúngicas sem atopia e as eosinofílicas em atópicos, porém sem fungos.

Rinossinusite fúngica invasiva (fulminante e indolente)

As rinossinusites invasivas são formas infecciosas identificadas comumente em pacientes com doenças de base, como o diabetes, com imunossupressão induzida, como nos transplantados, ou por doenças imunossupressivas. Nos diabéticos o agente mais comum é o *Mucor sp.*, que se beneficia do meio ácido que esses pacientes apresentam. Nos demais há uma variação dos tipos de fungos, com elevada frequência do *Aspergillus sp.* Apesar de nem todos os processos agudos invasivos serem fulminantes, o nome alerta para a necessidade de um diagnóstico muito precoce que possibilite aumentar as chances do paciente não evoluir ao óbito. Pacientes sabidamente imunossuprimidos (< 500 leucócitos) ou diabéticos com inadequado controle com sintomas nasossinusais devem ser sempre bem avaliados, independente de exames de imagem normais. Presença de lesões claras isquêmicas ou escuras necróticas na endoscopia nasal devem ser prontamente biopsiadas para confirmação do diagnóstico da presença de fungos (hifas) invadindo a mucosa, submucosa ou osso, além de comprometimento perivasculares, endovasculares e trombose de microvasos. Estudos apontam a concha média como área muito frequentemente afetada e de possível serventia para a realização das biópsias nesses pacientes. Muitas vezes precocemente lesões isquêmicas ou edema importante podem ser vistos junto ao vestíbulo nasal, incluindo a pele do nariz. Tomografias computadorizadas podem comprovar a presença de inflamação com ou sem lesões comprometendo os limites ósseos da fossa nasal e/ou seios paranasais e/ou palato duro também corrobora no diagnóstico e auxilia na extensão do procedimento cirúrgico. A RM pode ser muito útil nos casos de dúvida quanto à invasão do sistema nervoso central ou de grandes vasos, pois em caso de confirmação, a mortalidade se aproxima de 100% e grandes procedimentos cirúrgicos deformantes podem ser devidamente pesados quanto aos reais benefícios. Além da cirurgia uso de antifúngicos sistêmicos está indicado. Doses elevadas de anfotericina B são utilizadas adicionadas de liberação lipossomal quando ocorrer insuficiência renal pela droga isolada. No caso das infecções por *Aspergillus sp.* estudos comparativos indicam haver maior eficácia com uso do Voriconazole em relação a Anfotericina B. Novos antifúngicos como a Caposfungina ainda carecem de resultados definitivos na comparação com os demais antifúngicos disponíveis. A cirurgia deverá ser sempre o mais abrangente possível, praticamente com princípios oncológicos sempre que os limites da doença forem possíveis de ser alcançados.

Além da forma aguda invasiva (fulminante) podem ocorrer quadros crônicos (indolentes), em pacientes com alterações da imunidade menos significativas ou, até sem alteração diagnosticada, assim como em imunossuprimidos. A subdivisão desses em não-granulomatosos e granulomatosos não demonstrou até o momento serventia no prognóstico e na escolha de tratamentos, sendo a

forma granulomatosa encontrada isoladamente do norte do continente africano com necrose óssea pela pressão exercida pelo contingente fúngico, proptose orbitária ou até invasão cerebral. Nos casos invasivos crônicos em pacientes imunocompetentes, a apresentação é semelhante ao de quadros nasossinusais crônicos, cPN, infiltrado celular misto, e um mucopus espesso. Já em pacientes imunodeprimidos, a morbidade é maior com possibilidade de comprometimento do ápex orbitário, com diminuição da visão e da mobilidade ocular, além de proptose ocular ou invasão intracraniana. O prognóstico e a agressividade do tratamento vão depender do status da imunidade do paciente, podendo variar desde cirúrgicas endonasais pequenas até procedimentos grandes, com nenhum antifúngico sistêmico até tratamento endovenoso com essas drogas. Além dos fungos já citados também são agentes etiológicos *Mucor sp.* e *Basidiobolus sp.*

Suspeita diagnóstica das rinossinusites fúngicas

- Comprometimento isolado de um seio paranasal (maxilar, esfenóide) ou assimétrico (percentual significativo de doenças unilaterais), com velamento e calcificação em seu interior e/ou densidades diferentes na tomografia e com hipossinal na secreção e hipersinal na mucosa na RM em T2.

- Dor facial, com exacerbações, sinais e sintomas inespecíficos de RSs (congestão, cefaléia, rinorréia, etc.), edema nariz e face.

- Secreção de aspecto amarronzada espessa (mucina) e/ou caseosa em endoscopia diagnóstica ou durante ato cirúrgico.

- Áreas isquêmicas ou necróticas à endoscopia.

- Exame direto da secreção com eosinófilos em degranulação e/ou necróticos (Cristais de Charcot-Leyden).

- Fungos no direto (hifas), se negativo, cultura positiva (Sabouraud/Micosel), se ambos negativos, com PCR positivo (diante dos achados clínicos e radiológicos acima).

- Revestimento mucoso com inflamação inespecífica, se fungos presentes epitélio, submucosa e/ou osso, quadro INVASIVO (correlacionar com achados clínicos e estado imune do paciente).

- Quadros clínico e radiológicos semelhantes com mucina eosinofílica presente sem nenhum método disponível para identificação de fungos positivo pode indicar RSC eosinofílica não-fúngica (mucínica, atópica ou não-atópica).

- Presença de fungos em exames direto, culturais e/ou PCR pode ser encontrado em indivíduos normais.

12 RINOSSINUSITES NA INFÂNCIA

Rinossinusite na infância é uma afecção que traz consigo repercussões significativas na qualidade de vida das crianças e pais. Um estudo de Cunningham et al. mos-

Tabela 8 - Classificação das RS fúngicas

Classificação	Bola Fúngica	RSFA	RSF Invasiva Aguda	RSF Invasiva (Fulminante)
Sinais e Sintomas	Sintomas nasossinusais intermitentes e inespecíficos, com secreção purulenta eventual do seio acometido à endoscopia.	Sintomas nasossinusais crônicos (congestão). Polipos nasais Mucina sempre Prick/IgE específica positivos.	Sintomas nasossinusais inicialmente inespecíficos com evolução fulminante, com sintomas dependendo das áreas comprometidas (SNC, olhos, palato, pele). Áreas brancas, isquêmicas ou crostas pretas na endoscopia, com sangramento mínimo a manipulação.	Sintomas nasossinusais inespecíficos e crônicos, podendo determinar comprometimento da visão se na área do apix orbitário. Pacientes imunocompetentes.
Imunidade	Pacientes imunocompetentes.	Pacientes imunocompetentes	Pacientes imunossuprimidos (<500 leucócitos)	imunossupressão leve ou imunossuprimidos
Radiologia	Seio paransal acometido isoladamente(maxilar mais comum) Imagem radiopaca isolada.	Assimetria no comprometimento de ambos lados Variação na densidade das secreções na CT RM hipersinal mucosa e hiposinal secreção Redelineamento ósseo	Imagens podem ser inicialmente normais com leve edema da mucosa e/ou pele vestibulo nasal, evoluindo para lesões que invadem tecidos vizinhos RNM importante nos casos de dúvida da invasão do SNC pela diferença no prognóstico	Imagens semelhantes a RSFA ou mucinica eosinofílica.
Histologia	Mucosa sem invasão com inflamação leve inespecífica Agurpados de hifas (Aspergillus sp mais comum)	Mucosa sem invasão com inflamação eosinofílica intensa e mucina com eosinófilos necróticos e fungos (hifas)	Invasão da mucosa, submucosa, vasos e osso pelos fungos.	Mucina caracterísitca e invasão da mucosa, e/ou submucosa pelos fungos
Tratamento	Remoção cirúrgica (acesso externo e/ou endonsal)	Cirurgia endonasal Corticoide sistêmico pós operatório longo e durante IVAS Corticóide tópico	Cirurgia endonasal e/ou externa com tentativa de princípios oncológicos. Antifúngicos sistêmicos endovenosos	Cirurgia endonasal Antifúngicos sistêmicos orais (endovenosos se paciente imunossuprimido - <500 leucócitos)
Prognóstico	Cura	Melhora na qualidade de vida Recidivas frequentes	Mortalidade elevada Curto prazo	Quadros crônicos/recidivas frequentes imunocompetentes Morbimortalidade a considerar em imunossuprimidos

trou que pais de crianças com RSC tinham a impressão que elas apresentavam maior limitação física que aquelas com asma brônquica ou artrite reumatóide juvenil.

A RS da criança possui peculiaridades que devem ser consideradas no seu manuseio. A primeira diferença se refere à anatomia. Ao nascer, o indivíduo apresenta apenas os seios maxilares e 2 a 3 células etmoidais. Os seios esfenoidais estão presentes por volta de 2 anos de idade, embora um rudimento possa ser visto em neonatos. Os seios frontais iniciam seu desenvolvimento em torno de 6 anos. Por volta de 7 anos de idade, os seios maxilares atingem a altura do assoalho da fossa nasal.

A imaturidade imunológica da criança faz com que ela apresente um número maior de episódios de infecção

de vias aéreas superiores (IVAS) de etiologia viral (6 a 10 por ano contra 2 a 5 em adultos). Assim, se 0,5% a 10% das IVAS virais evoluem para infecção bacteriana, a incidência de RS em crianças é maior que em adultos. Existe uma clara redução de sua prevalência de após os 6 a 8 anos de vida, provavelmente devido à maturação do sistema imunológico.

Um estudo com RM em crianças em idade escolar evidenciou que 50% delas tinham alterações de mucosa dos seios paranasais. Metade desses pacientes obteve resolução do processo 6 a 7 meses depois, sem qualquer intervenção. Outro estudo com RM mostrou uma prevalência de 45% de alterações sinusais em crianças. Essa prevalência aumentava para 50% se houvesse, no mo-

mento do exame, queixa de obstrução nasal, 80% quando edema de mucosa estava presente à rinoscopia, 81% para exames realizados após IVAS recente e 100% na presença de rinorréia purulenta.

As bactérias mais frequentemente isoladas em crianças com RSA são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*. Na RSC, além desses patógenos, com um predomínio de *Haemophilus influenzae*, aparecem os *Streptococcus α-haemoliticus*, *Staphylococcus* coagulase-negativa, *Staphylococcus aureus* e anaeróbios. Em crianças com FC há a possibilidade de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*.

Uma IVAS viral que não melhora a partir do quinto dia, ou cujos sintomas persistem além do décimo dia, indica infecção bacteriana. Os sintomas são menos específicos que em adultos. Rinorréia aparece como o sintoma mais freqüente em todas as formas de RS (70% a 100%). Outro sintoma prevalente em crianças é a tosse (50% a 95%), seca ou produtiva, que pode piorar à noite, mas se manifesta durante o dia. Obstrução nasal e respiração bucal são também muito prevalentes, especialmente na RSC (70% a 100%). Febre, halitose e inapetência podem ser os únicos sintomas da criança. Cefaléia e pressão facial são sintomas incomuns.

Em 1996, o Consenso de Bruxelas propõe uma classificação da RSA em crianças quanto à intensidade dos sintomas (Quadro 11). Esta classificação teria a função de orientar o tipo de abordagem terapêutica inicial a ser empregada, com condutas mais conservadoras nos casos leves.

Quadro 11. Classificação das rinosinusites na infância quanto à intensidade

RSA leve	RSA intensa
Rinorréia de qualquer qualidade	Rinorréia purulenta
Obstrução nasal	Obstrução nasal
Tosse	Dor facial ou cefaléia
Cefaléia, dor facial, irritabilidade (presente ou ausente)	Edema periorbitário (presente ou ausente)
Febre baixa ou ausente	Febre elevada ($\geq 39^{\circ}\text{C}$)

Adaptado de Clement et al., 1998.

No exame físico dessas crianças a rinoscopia anterior adquire importância fundamental. Ela pode ser realizada elevando-se a ponta do nariz com o polegar ou com espéculo nasal ou ainda com o otoscópio. A utilização de endoscópios nasais rígidos ou, preferencialmente, flexíveis, aumenta a sensibilidade do exame físico, pela visibilização direta de toda a fossa nasal, incluindo o meato médio e

o recesso eseno-etmoidal. A presença de secreção mucopurulenta nessas regiões confirma o diagnóstico de RS. É útil ainda para o estudo de fatores anatômicos predisponentes, como hiperplasia adenoideana, pólipos nasais e deformidades septais. A presença de PN em crianças deve conduzir à investigação de doenças de envolvimento sistêmico, como FC e discinesia ciliar primária.

Exames de imagem devem ser interpretados com cautela. Radiografias simples podem sub ou superdiagnosticar a doença¹⁸. Há uma discrepância de 75% entre os achados do Raio X simples e da TC, considerada padrão-ouro no estudo dos seios paranasais. Contudo, esse último exame não pode ser interpretado independente do quadro clínico do paciente. Glassier et al. evidenciaram que 97% de crianças submetidas a TC por motivos não relacionados à doença nasossinusal, e que haviam passado por resfriados até 2 semanas antes, apresentavam alterações de mucosa dos seios paranasais. Por outro lado, tem a grande vantagem de avaliar de forma bastante detalhada o COM. A TC é indicada para casos de crianças que apresentam complicação de RSA bacteriana, RS resistente aos tratamentos clínicos habituais, RS recidivante e quando se considera o tratamento cirúrgico. A RMN fica reservada para os casos de doença complexa ou na investigação de complicações intracranianas.

As variantes anatômicas do COM desempenham um papel controverso na fisiopatologia das RSs. A prevalência dessas variantes em pacientes assintomáticos e com RSC se assemelha, ficando próximo de 40%. Em crianças, as variações anatômicas do COM são ainda menos importantes. Naquelas que apresentam RSA recorrente ou RSC, outros fatores como alergia, imunodeficiências, refluxo laringofaríngeo, FC, discinesia ciliar primária, hiperplasia adenoideana, freqüência em creches, tabagismo entre os pais, devem ser investigados. A tonsilite faríngea e a hiperplasia da tonsila faríngea são consideradas fatores de risco para a RS da criança: tanto a hiperplasia de tonsila faríngea causando distúrbio ventilatório e obstruindo a passagem de muco pela cavidade nasal, como a tonsilite faríngea funcionando como reservatório de bactérias na parte nasal da faringe.

O tratamento da RS pediátrica é primariamente não-cirúrgico. Cirurgia deve ser considerada se os sintomas persistirem apesar de tratamento médico adequado por pelo menos 3 meses. A pesquisa e tratamento dos fatores predisponentes são peças importantes na abordagem dessas crianças. Para ilustrar essa afirmação, tem-se o estudo de Bothwell et al. onde, para 25 (89%) de 28 crianças com RSC, a indicação cirúrgica deixou de existir após tratamento para refluxo laringofaríngeo.

Alguns autores questionam o uso de antibióticos em crianças com RSA por essa afecção apresentar uma taxa de cura espontânea em torno de 40% a 45% dos casos. Aqueles que advogam seu uso o fazem com o objetivo

de alcançar uma rápida cura clínica, erradicar os agentes etiológicos, prevenir complicações supurativas e cronificação da doença, reduzir o edema dos tecidos, restabelecer a drenagem normal dos seios paranasais e recuperar a função sinusal. A duração do tratamento varia de 10 a 14 dias ou 7 dias após o desaparecimento dos sintomas.

Na RSC o uso de antibióticos é ainda mais controverso, mas permanece como primeira linha de tratamento. Por uma maior probabilidade da presença de *Haemophilus influenzae* resistente aos betalactâmicos e de pneumococos com mutações na proteína receptor de penicilina, o uso de amoxicilina em doses usuais (45 mg/kg) deve ser evitado nos casos crônicos. Pode-se lançar mão desse antibiótico em doses maiores (90 mg/kg/dia) e preferencialmente associado ao clavulanato. Para os alérgicos a penicilina, cefalosporinas de segunda geração são uma alternativa. A duração do tratamento deve ser de 3 a 6 semanas. Na falha terapêutica com a antibioticoterapia oral, pode-se administrá-los por via endovenosa, de forma empírica, ou baseados em culturas de aspirado de seio maxilar, antes de se indicar cirurgia endoscópica funcional.

Ceftriaxona ou amoxicilina/clavulanato por via endovenosa são os antibióticos de eleição nas RSs com complicações orbitárias ou intracranianas.

Ao contrário do adulto, a cirurgia dos seios paranasais na criança portadora de rinossinusite ainda é motivo de controvérsia, e quase sempre indicada em situações muito específicas. Procedimentos que não abordam os seios paranasais propriamente ditos, como por exemplo, a adenoidectomia, têm sido utilizados como procedimento inicial para o controle da doença sinusal. A sua efetividade, entretanto, é também controversa, particularmente pela dificuldade de se diferenciar clinicamente uma rinossinusite crônica de uma hiperplasia de tonsila faríngea. A obstrução nasal, roncos e alterações de fala ocorrem mais freqüentemente em crianças com hiperplasia de tonsila faríngea, enquanto sintomas como rinorréia, tosse, cefaléia, respiração oral e achados à rinoscopia anterior ocorrem mais freqüentemente em crianças com rinossinusite crônica. Por outro lado, não parece haver relação entre tamanho da adenóide e presença de secreção purulenta no meato médio. Estudos recentes têm demonstrado que a adenoidectomia é efetiva, sugerindo que a adenoidectomia deveria ser uma opção cirúrgica prévia à cirurgia endoscópica funcional, particularmente em crianças menores com sintomas obstrutivos.

Nenhum estudo foi capaz de demonstrar eficácia de irrigações contínuas ou antróstomias inferiores. Possíveis indicações para punção ou uma antróstomia inferior, seria para os casos de Discinesia Ciliar Primária e Fibrose Cística, na esperança de que isto possa promover drenagem gravitacional.

A maior parte das controvérsias, entretanto, ainda se refere às indicações de cirurgia endoscópica dos seios

paranasais em crianças. Baseado no Consenso sobre Rinossinusite na Criança realizado em 1998 na Bélgica, o Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite de 1999 recomenda tratamento cirúrgico das rinossinusites em crianças nas seguintes situações:

1. Presença de polipose extensa
2. Complicações orbitárias com abscesso e complicações intracranianas
3. Rinossinusite fúngica
4. Rinossinusite crônica resistente a tratamento clínico.

É importante enfatizar que na criança procedimentos cirúrgicos para rinossinusite crônica resistentes a tratamento clínico ou com crises freqüentes de exacerbação devem ser indicados em caráter de exceção. São geralmente limitados a procedimentos conservadores, como por exemplo uma etmoidectomia parcial; ou seja, remoção total ou parcial do processo unciforme, com ou sem antróstomia maxilar. A simples abertura da bolha etmoidal é geralmente suficiente. Nos casos com polipose extensa, procedimentos mais extensos podem ser necessários.

Os resultados da maioria dos estudos existentes sobre tratamento cirúrgico na criança são avaliados através da melhora dos sintomas, e não incluem imagens ou exame endoscópico; e vários deles têm sido consistentes em demonstrar um alto índice de sucesso.

Estudos de metanálise enfocando número de pacientes por estudo, tempo de acompanhamento pós-operatório, retro ou prospectivo, critério de inclusão e exclusão, têm mostrado índices de evolução positiva em 84 a 92 % dos casos. Além disso, estudos com follow-up de mais de 10 anos não tem demonstrado alterações no desenvolvimento facial após cirurgia sinusal. Baseado nestes dados, conclui-se que a cirurgia endoscópica funcional pode ser considerada segura e efetiva no tratamento da rinossinusite crônica refratária a tratamento clínico em crianças.

13 CUSTOS DIRETOS E INDIRETOS DA RINOSSINUSTE

13.1 CUSTOS DIRETOS

Por causa da alta prevalência, a RS gera impacto direto e indireto na economia global. A maioria dos dados disponíveis sobre esse tema retrata a realidade americana e européia, e poucos estudos apresentam informações sobre a América Latina.

Em 1994, aproximadamente 35 milhões de pessoas apresentaram RS, com prevalência de 134,4: 1.000 habitantes nos Estados Unidos (USA). Essa prevalência foi maior que as de hipertensão arterial, diabetes mellitus e rinite alérgica. Em 1995, a RS foi o 11o diagnóstico ambulatorial mais freqüente nos USA, correspondendo a um total de

11.898.000 casos e 2% de todos os atendimentos realizados no ano. O custo do tratamento de RSA e RSC, segundo estimado pela *National Medical Expenditure Survey*, foi de 3,4 bilhões de dólares em 1996.

Ray et al. analisaram a coexistência de RS e outras patologias, como asma, otite média e rinite alérgica, e verificaram que 10% a 15% do custo dessas doenças foi atribuído à RS, aumentando o impacto econômico para aproximadamente 5.78 bilhões de dólares. Os autores utilizaram dados da *National Centre for Health Statistics* e não distinguiram as RSs.

Murphy et al. observaram 43% a mais de visitas hospitalares, 25% a mais de atendimento de urgência, 43% a mais de prescrições, porém 29% a menos de internações. Em relação ao custo, foi 35% maior para atendimento dos pacientes com RS e as medicações aumentaram significativamente 28%, às custas de antibiótico (60%), corticóides (21%) e AH e descongestionantes (19%). No total, proporcionou aumento de 6% do custo comparado à média de adultos atendidos, custando \$2.609 por ano, incluindo serviços de radiologia, hospitalização e medicações. No ano de 1994 foram atendidos 20.9 milhões de pacientes com rinossinusite, com custo estimado de U\$206 por pessoa, correspondendo a um gasto total de 4.3 bilhões de dólares. Considerando a prevalência atual de 32 milhões de pacientes com RS/ano, esse gasto aumentaria para \$6.39 bilhões anualmente.

Com as melhorias nos métodos diagnósticos e as inovações tecnológicas, especialmente com o advento da TC e da endoscopia nasossinusal, houve aumento nos custos para o diagnóstico da RS. Stankiewicz et al. sugeriram ser mais barato tratar apenas com diagnóstico clínico, sem TC ou endoscopia, porém 52% foram medicados inadequadamente. O diagnóstico específico com TC e endoscopia tem custo maior, porém o tratamento é mais apropriado e eficaz.

Em relação aos custos do tratamento cirúrgico, um estudo chinês realizado em 2004 mostrou que correspondem a 65,6% dos gastos na terapêutica das rinossinusites, seguidos pelos exames radiológicos e laboratoriais (13,8%) e serviços de admissão (6,6%). Anualmente, gasta-se \$40.829,43 dólares taiwaneses em pacientes submetidos à cirurgia endoscópica, e os autores sugerem indicação de cirurgia endoscópica somente para casos de RSs graves. Neste trabalho, as cirurgias foram feitas sob anestesia local e não há referências sobre os custos com pacientes não-cirúrgicos.

Gliklich & Metson observaram que o custo anual com medicações para tratamento de RS equivale a U\$1,220, distribuídos entre corticóide tópico nasal (U\$250), antibióticos (U\$772) e outros medicamentos (U\$198). Demonstraram também que o custo destas medicações diminuiu significativamente após cirurgia endoscópica nasossinusal.

O estudo europeu realizado no hospital de Netherlands em 2001 demonstrou que o custo direto dos atendimentos de pacientes com RSC grave foi de €1861 ao ano.

Conclui-se que o custo direto para tratamento clínico e cirúrgico de RSC varia entre U\$200 a U\$6,000, o que corresponde R\$420 a R\$13.200, aproximadamente. Análises de custos melhores e mais atualizadas são necessárias para nortear a conduta, principalmente cirúrgica na RSCcPN.

13.2 CUSTOS INDIRETOS

Além de custos diretos, as RSs também causam prejuízos indiretos, pois os indivíduos acometidos apresentam queda de rendimento ou incapacidade para exercer as atividades laborativas. A alta frequência de RSs gera um grande impacto socioeconômico, considerando-se que 85% dos pacientes com RS encontram-se na faixa etária de 18-60 anos. Segundo Murphy et al., entre 1986 e 1988, a RSC foi responsável por 51.651.000 dias de afastamentos do trabalho e 16.144.000 dias de incapacidade anualmente.

Gliklich & Metson observaram que, além da economia direta relacionada aos gastos com medicação, após a cirurgia endoscópica nasossinusal há um ganho indireto com menos incapacidades (18,3% para 15,3%) e afastamentos do trabalho (5% para 3%), gerando uma economia de U\$430 por paciente. Essa economia compensará os gastos da cirurgia endoscópica ao longo de sete anos.

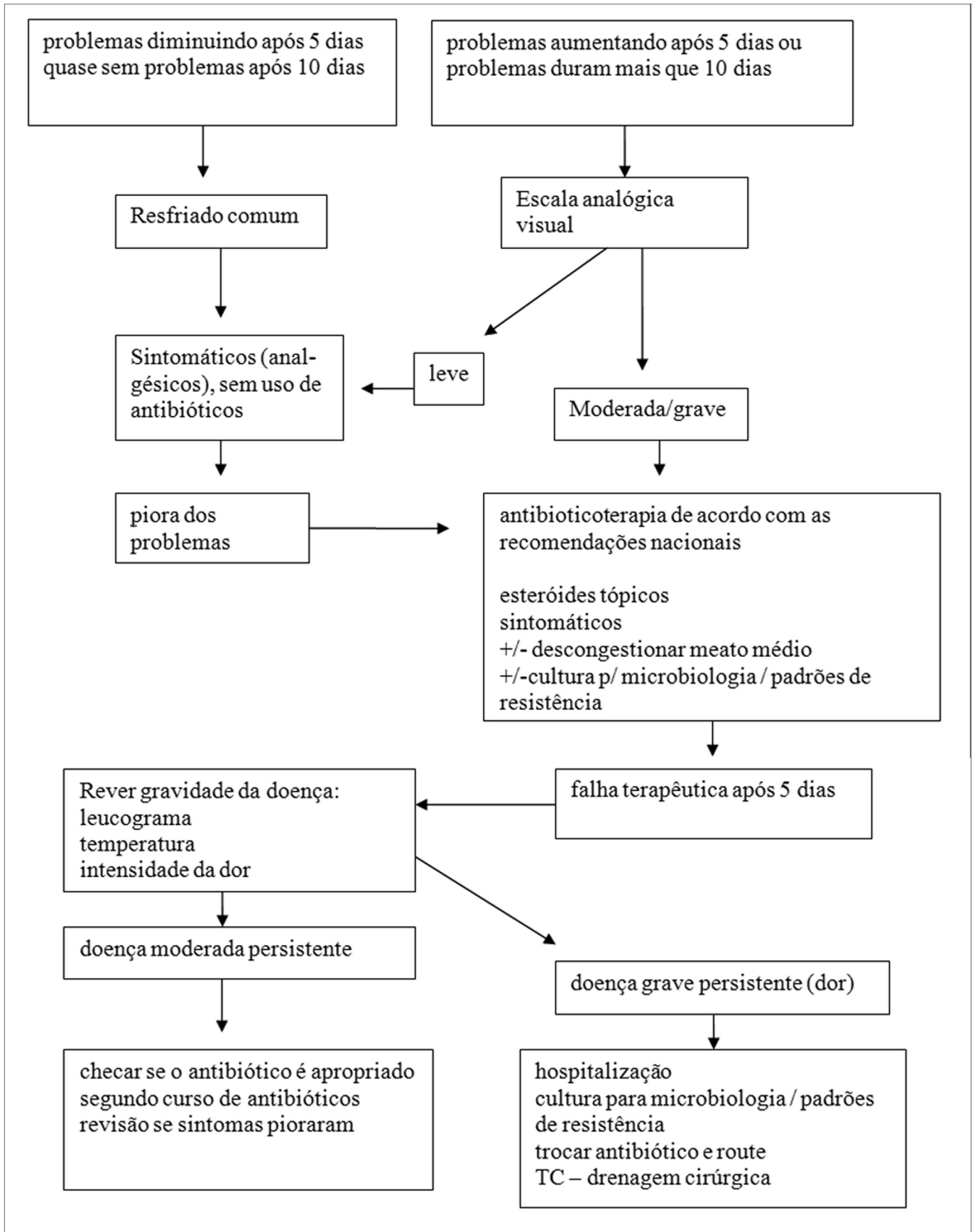
Em 2003, a RS foi classificada entre as dez doenças mais dispendiosas para os trabalhadores americanos, segundo Goetzel et al.. Os dados foram obtidos através do seguro saúde dos trabalhadores, que associou o absentismo do trabalho com a ocorrência da RS.

A RS gerou gastos de U\$60,17 por empregado por ano num total de 375.000 trabalhadores. Isso correspondeu a U\$22.563.750, sendo 46% atribuídos ao custo indireto pelos dias de afastamento ou incapacidade.

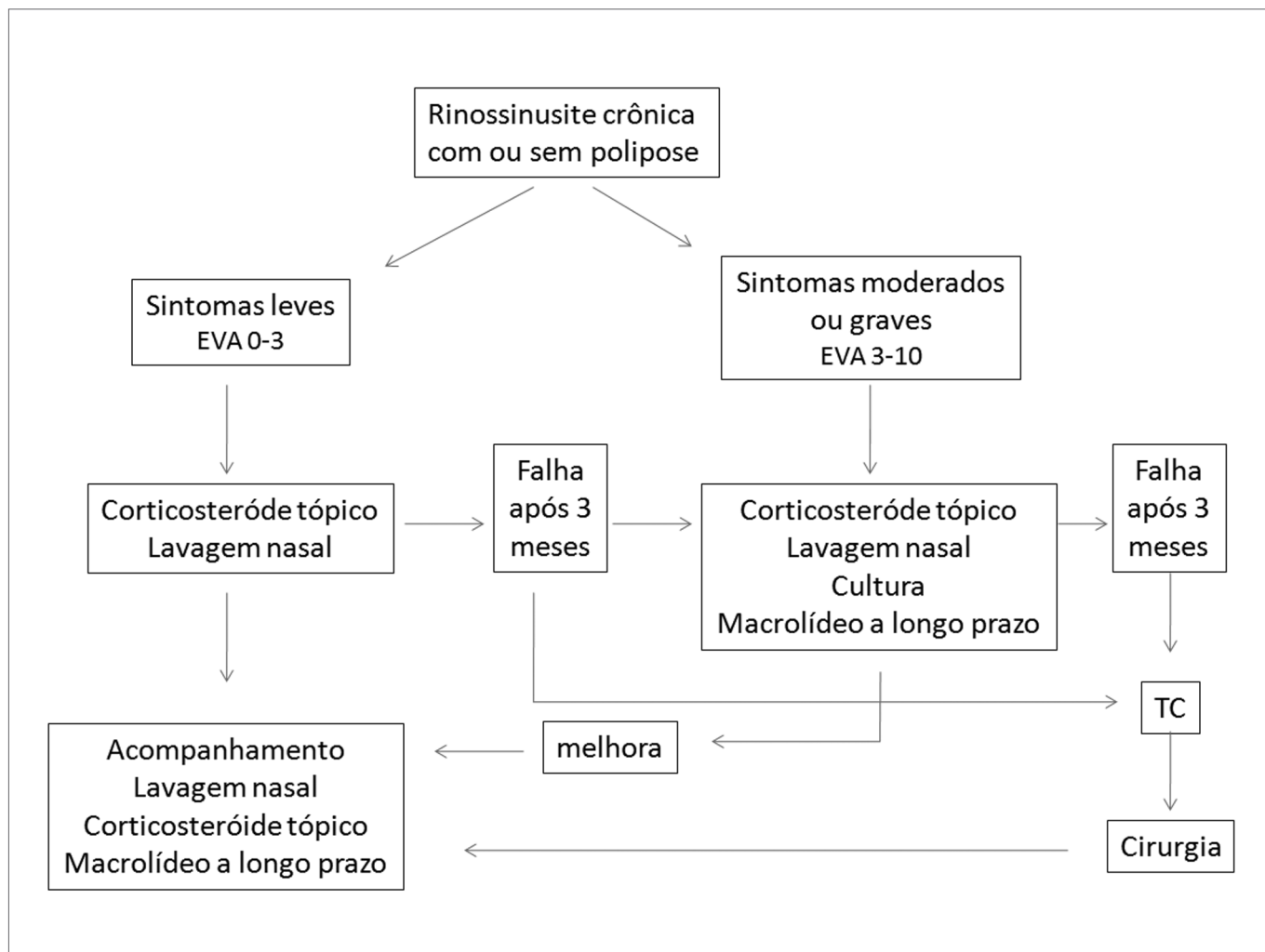
Bhattacharyya, em 2003, verificou o impacto econômico direto e indireto da RS nos trabalhadores, analisando sintomas, medicações e afastamentos. O custo total por trabalhador por ano foi de U\$1,539, sendo 40% referentes aos dias de trabalho perdidos (média 4,8 dias). O autor concluiu o estudo estimando que 32 milhões de trabalhadores americanos são afetados por ano, gerando gastos equivalentes a U\$47 bilhões. Nesse estudo, os dados foram baseados em consultas com otorrinolaringologistas. Nos Estados Unidos os custos para atendimento e tratamento por esse especialista são mais elevados e os pacientes encaminhados têm doenças mais graves.

A RS provoca um impacto importante na qualidade de vida, incluindo limitação das funções laborativas, conforme descrito na literatura. Os custos relativos à queda de produtividade e absentismo são altos e frequentemente subestimados.

14. ESQUEMA DE TRATAMENTO PARA RINOSSINUSITE AGUDA EM ADULTOS



15. ESQUEMA DE TRATAMENTO PARA RINOSINUSITE CRONICA EM ADULTOS



Legenda:

CE: corticoesteróide

LN: lavagem nasal

ATB: antibiótico

VAI: vias aéreas inferiores

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adderson EE, Ulett GC, Avadhanula V. Respiratory syncytial virus enhanced attachment of nontypeable haemophilus influenzae to A549 epithelial cells (presentation B-797). Presented at the 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: September 14-17, 2003; Chicago, Illinois.
- Ahlers AA, Schonheyder HC. C-reactive protein in patients with infection. *Ugeskr Laeger* 1990;153:13-6.
- Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(3):244-8.
- Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994;179(3):1041-5.
- Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RAL. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1998;108(12):1816-23.
- Alsarraf R, Kriet J, Weymuller EA, Jr. Quality-of-life outcomes after osteoplastic frontal sinus obliteration. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(4):435-40.
- Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993;2(6):369-95.
- Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 2001 Jul 11;286(2):208-16.
- Anon J, Ferguson B, Wynne B, et al. Pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate 2000/125 mg twice daily in the treatment of acute bacterial sinusitis (ABS) in adults [Poster #300]. Presented at the 41st Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America; October 9-12, 2003; San Diego, CA.
- Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(1 Suppl):1-45.
- Anon, JB. Current Management of Acute Bacterial Rhinosinusitis and the Role of Moxifloxacin. *Clinical Infectious Diseases*, 2005;41:S167-76.
- Anon, JB, Berkowitz, E, Breton, J, Twinholm, M. Efficacy/safety of amoxicillin/clavulanate in adults with bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;27:248-54.
- Anselmo-Lima WT, Ferreira MDS, Valera FCP, Rossato M, Mello VR, Demarco RC. Histological evaluation of maxillary sinus mucosa after FESS. *American Journal of Rhinology*. In press.
- Anselmo-Lima WT, Velaco e Cruz AA. Complicações das rinosinusites. In: Costa SS, Cruz PLM, Oliveira JAA (Editores). *Otorrinolaringoogia Princípios e Prática*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed 2006. p. 673-79.
- Antimicrobial Treatment Guidelines for Acute Bacterial Rhinosinusitis – *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(1):Suppl.
- Araujo E, Sakano E, Weckx LLM. I Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1999;65:3-30.
- Arnes E, Anke IM, Mair IWL. A comparison between middle and inferior meatal antrostomy in the treatment of chronic maxillary sinus infection. *Rhinology* 1985;23(1):65-9.
- Atlas SJ, Gallagher PM, Wu YA, Singer DE, Gliklich RE, Metson RB, Fowler FJ Jr. Development and validation of a new health-related quality of life instrument for patients with sinusitis. *Qual Life Res* 2005 Jun;14(5):1375-86.
- Atlas SJ, Metson RB, Singer DE, Wu YA, Gliklich RE. Validity of a new health-related quality of life instrument for patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2005 May;115(5):846-54.
- Atsuta S, Majima Y. Nasal mucociliary clearance of chronic sinusitis in relation to rheological properties of nasal mucus. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;107:47-51.
- Aukema AAC, Mulder PGH, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):1017-23.
- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107(1-3):106-8.
- Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack Cl. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):837-42.
- Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1998;53(1):2-13.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge Pl. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000;14(5):279-90.
- Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge Pl. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):607-14.
- Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002;57(6):480-7.
- Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1131-2.
- Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs* 2005;65(11):1537-52.
- Bachert C, Patou J, Van Cauwenberge P. The role of sinus disease in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(1):29-36.
- Bahattacharyya N, Kepnes LJ. The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1117-250.
- Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:736-40.
- Balbani AP, Duarte JG, de Mello Junior JF, D'Antonio WE, Camara J, Butugan O. Toxicity of drugs used for treatment of rhinitis: a reminder to the otorhinolaryngologist. *Am J Rhinol* 2000 Mar-Apr;14(2):77-82.
- Balbani APS, Menon-Miyake MA, Montovani JC. Bulas de Medicamentos para Tratamento das Rinites. *Rev Bras Alerg Imunopatol São Paulo* 2003;26(1):17-24.
- Balbani APS, Duarte JG, Montovani JC. Análise retrospectiva da toxicidade de gotas otológicas, medicamentos tópicos nasais e orofaríngeos registrada na Grande São Paulo. *Rev Assoc Med Bras out./dez.* 2004;50(4):4338.
- Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-8.
- Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78(6):598-601.
- Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997;35(4):171-4.
- Bateman ND, Shahi A, Feeley KM, Woolford TJ. Vascular endothelial growth factor in nasal polyps: a comparison of asthmatic and non-asthmatic patients. *Clin Otolaryngol* 2004;29(6):677-81.
- Baumann I, Blumenstock G. Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2005 May-Jun;19(3):282-7.
- Becker GD, Parell GJ. Barotrauma of the ears and sinuses after scuba diving. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 May;258(4):159-63.
- Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. Alpha-mimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography. *Digitale Bilddiag* 1990;10(2):46-50.
- Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(11):1175-9.
- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:S1-32.
- Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, et al. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: A meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck*

- Surg 2006;134:3-9.
- Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1042-3.
- Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105(3-4):343-9.
- Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir D. Polypoide mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002;112:738-45.
- Bhattacharyya T, Piccirillo J, Wippold FJ. Relationship between patient-based descriptions of sinusitis and paranasal sinus computed tomographic findings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1189-92.
- Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson RL. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(9):1102-5.
- Bhattacharyya NI. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(1):27-32.
- Bhattacharyya N. Symptom outcomes after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:329-33.
- Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: a controlled paired analysis. *Am J Rhinology* 2005;19(6):544-8.
- Biedlingmaier JF, Trifillis A. Comparison of CT scan and electron microscopic findings on endoscopically harvested middle turbinates. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118:165-73.
- Biel MA, Brown CA, Levinson RM, et al. Evaluation of the microbiology of chronic maxillary sinusitis. *Ann Otol Laryngol Rhinol* 1998;107:942-5.
- Blomgren K, et al. Acute sinusitis: Finnish clinical practice guidelines. *Scand J Infect Dis* 2005;37:245-50.
- Bolger WE, Butzin CA, Parson DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;101:56-64.
- Bolger WE, Kennedy DW. Complicações cirúrgicas e cuidados pós-operatórios. In: Doenças dos Seios Paranasais. Diagnóstico e Tratamento. Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich. Revisão Técnica Stamm A. Rio de Janeiro: Revinter; 2004, p. 303-15.
- Bonfils P, Avan P. Non-specific bronchial hyperresponsiveness is a risk factor for steroid insensitivity in nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2004;124:290-6.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
- Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2005;115(4):684-6.
- Brandsted R, Sindwani R. Impact of depression on disease-specific symptoms and quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007 Jan-Feb;21(1):50-4.
- Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Coughard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52(6):650-5.
- Braverman I, Wright ED, Wang CG, Eidelman D, Frenkiel S. Human nasal ciliary-beat frequency in normal and chronic sinusitis subjects. *J Otolaryngol* 1998;27:145-152.
- Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):73-80.
- Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29(12):631-4.
- Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357(9271):1851-3.
- Catten MD, Murr AH, Goldstein JA, Mhatre AN, Lalwani AK. Detection of fungi in the nasal mucosa using polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 2001;111:399-403.
- Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):83-92.
- Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: a histopathology study. *J Pediatr* 2004;144(2):206-12.
- Chandler JR, Lagenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of the orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970;80:1414-8.
- Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111(2):233-5.
- Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003;113(7):1199-205.
- Chrzanowski RR, Rupp NT, Kuhn FA, Phillips AE, Dolen WK. Allergic fungi in allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:431-5.
- Clary RA, Cunningham MJ, Eavey RD. Orbital complications of acute sinusitis: Comparison of computed tomography scan and surgical findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:598-600.
- Clement PAR, Bluestone CD, Gordts F, Lusk, RP, Otten FWA, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: Consensus Meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(1):31-4.
- Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2002;27(5):314-7.
- Conner BL, Roach ES, Laster W, Georgitis JW. Magnetic resonance imaging of the paranasal sinuses: frequency and type of abnormalities. *Ann Allergy* 1989;62:457-60.
- Corren J, Kachru R. Relationship between nonallergic upper airway disease and asthma. *Clin Allergy Immunol* 2007;19:101-14.
- Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP, Lesprit E, Poron F, Peynegre R, et al. Expression of the transforming growth factor beta isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(12):1361-6.
- Dall'igna C, Palombini BC, Anselmi F, Araújo E, Dall'igna D. Rinossinusite fúngica em pacientes com infecção nasossinusal crônica. *RBORL* 2005;71(6):712-20.
- Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112(2):310-5.
- De Boeck K, Proesmans M, Mortelmans L, et al. Mucociliary transport using 99mTc-albumin colloid: a reliable screening test for primary ciliary dyskinesia. *Thorax* 2005;60:414-7.
- De Longh R, Rutland J. Orientation of respiratory tract cilia in patients with primary ciliary dyskinesia, bronchiectasis, and in normal subjects. *J Clin Pathol* 1989;42:613-9.
- Bunzen DL, Campos A, Leão FS, Morais A, Sperandio F, Caldas Neto S. Eficácia da cirurgia endoscópica nasal nos sintomas da rinossinusite crônica associada ou não à polipose. *Rev Bras ORL* 2006;72(2):242-6.
- Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27(6):672-5.
- Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82(3-4):321-6.
- deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med* 1997;337:254-9.
- Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(3):265-9.
- Dhong HJ, Kim HY, Cho DY. Histopathologic characteristics of chronic sinusitis with bronchial asthma. *Acta Oto-Laryngologica* 2005;125(2):169-76.
- Dhong HJ, Kim HY, Chung YJ, Kim TW, Kim JH, Chung SK, Kim MG. Computed tomographic assessment of chronic rhinosinusitis with asthma. *Am J Rhinol* 2006;20(5):450-2.
- Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Jr., Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;286(24):3097-105.

- Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970;37(2):154-66.
- Dorgam JV, Melo, VR, Anselmo-Lima WT. Estudo histológico e ultra-estrutural da mucosa do seio maxilar em pacientes com rinossinusite crônica e polipose nasossinusal. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:1-6.
- Doty RL, Shaman P, Dann MS. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32:489-502.
- Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Quality of life in patients with rhinosinusitis. *J Otolaryngol* 1999;28(2):108-11.
- Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol* 2001;30(2):93-7.
- Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003;2(6):469-75.
- Elovic A, Wong DT, Weller PF, Matossian K, Galli SJ. Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(5):864-9.
- Elverland HH, Melheim I, Anke IM. Acute orbit from ethmoiditis drained by endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992;Suppl 492:147-51.
- Fairbanks DNF. Inflammatory diseases of the sinuses: bacteriology and antibiotics. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:549.
- Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol* 1993;18(1):19-22.
- Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 2):12-42.
- Ferguson BJ, Mabry RL. Report of the rhinosinusitis task force committee meeting: Laboratory Diagnosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 117:S-12-S26, 1997.
- Ferguson BJ, Johnson JT. Allergic rhinitis and rhinosinusitis. Is there a connection between allergy and infection? *Postgrad Med* 1999;105:55-8.
- Ferguson BJ, Mabry RL. Laboratory diagnosis. In: Benninger MS (ed.): Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3-S):12-26
- Ferrie JC, Azais O, Vandermarcq P, Klossek JM, Drouineau J, Gasquet C. X Ray computed tomographic study of the ethmoid and middle meatus. II Radio-anatomy (axial incidence) and morphological variants. *J Radiol* 1991;72:477-87.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2005;18(Suppl):1-87.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2005;43:1-88.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps: executive summary. *Allergy* 2005;60:583-601.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Nasal Polyps *Rhinology* 2007;45(suppl 20):1-139.
- Fombaur JP, Barrault S, Koubbi G, Laurier JN, Ebbo D, Lecomte F, et al. Study of the efficacy and safety of ciprofloxacin in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994;40(Suppl 1):24-8.
- Friedman EM, Stewart M. An assessment of sinus quality of life and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Am J Rhinol* 2006;Nov-Dec;20(6):568-72.
- Gallagher RM, Gross CM, Phillips D. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108:1635-40.
- Gandhi A, Brodsky L, Ballow M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc* 1993;14(1):37-43.
- Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desaulty A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):679-84.
- Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van Der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy* 2003;58(5):371-9.
- Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1133-41.
- Giacchi RJ, Lebowitz RA, Yee HT, Light JP, Jacobs JB. Histopathologic evaluation of the ethmoid bone in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2001;15(3):193-7.
- Gilain L, Manipoud P. Complications crâniennes et endocrâniennes des infections naso sinusiennes. *Encycl Méd Chir (Paris, France). Oto-rhino-laryngologie* 1995;20:445-A-10.
- Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(1):12-7.
- Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(1):104-9.
- Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large employers in 1999. *J Occup Environ Med*. 2003;45:5-14.
- Goldwyn BG, Sakr W, Marks SC. Histopathologic analysis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1995;9(1):27-30.
- Goto E, Voegels R, Lessa M. Complicações da cirurgia endoscópica endonasal. Em: *Rinologia e Cirurgia Endoscópica dos Seios Paranasais*. Voegels R, Lessa M (ed.). Rio de Janeiro: Revinter 2006, p. 67-76.
- Greisner WA, Settipane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):283-6.
- Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56:839-47.
- Guenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986;48(4):226-32
- Guilemany JM, Alobid I, Angrill J, Ballesteros F, Bernal-Sprekelsen M, Picado C, Mullol J. The impact of bronchiectasis associated to sino-nasal disease on quality of life. *Respir Med* 2006 Nov;100(11):1997-2003. Epub 2006 Apr 11.
- Gurucharri MJ, Lazar RH, Younis RT. Current management and treatment of complications of sinusitis in children. *Ear Nose Throat J* 1991;70(2):107-12.
- Gwaltner JM Jr, Scheld WM, Sande MA, et al. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community-acquired sinusitis: a fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:457-61.
- Gwaltney JM, Sydnor A, Sande MA. Etiology and antimicrobial treatment of acute sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981;90:68-71.
- Gwaltney JM Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23:1209-25.
- Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin). *Arzneimittelforschung* 2002;52(8):622-7.
- Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol* 2000;25(1):19-22.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):39-48.
- Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrueel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44.
- Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A clinical

- and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5 Pt 1):867-75.
- Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(9):759-66.
- Haruna S, Nakanishi M, Otori N, Moriyama H. Histopathological features of nasal polyps with asthma association: An immunohistochemical study. *Am J Rhinol* 2004;18:165-72.
- Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1996;525(Suppl):73-8.
- Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(8):856-9.
- Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 1998;112(11):1042-6.
- HCars O. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Steering an appropriate course: principles to guide antibiotic choice. *Respir Med* 2001;95(Suppl A):S20-5;discussion S26-7
- Healy G, Chandler et al. "The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis". *Laryngoscope* 1997;107:441-6.
- Heintz B, Schlechter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis - a multicentric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27(11):530-4.
- Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to *Staphylococcus aureus* enterotoxin B. *Clin Exp Allergy* 2006;36(8):1063-71.
- Herz U, Ruckert R, Wollenhaupt K, Tschernig T, Neuhaus-Steinmetz U, Pabst R, et al. Airway exposure to bacterial superantigen (SEB) induces lymphocyte-dependent airway inflammation associated with increased airway responsiveness - a model for non-allergic asthma. *Eur J Immunol* 1999;29(3):1021-31.
- Hichner JM, Bartlett JG, Besser R, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Int Med* 2001;134:498-505.
- Hinriksdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:30-2.
- Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, Kette F. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Jul;118(1):128-33.
- Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S1):49-59.
- Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999;112(2):171-6.
- Horst M, Hejaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double blind, placebo-controlled rush immunotherapy with standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
- Hubert L. Orbital infections due to nasal sinusitis. *NY State J Med* 1937;37:1559-64.
- Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med* 1993;2(5):497-503.
- Hueb MM, Borges FA, Pulcinelli E, et al. Sinusopatias maxilares - Estudo comparativo de diferentes métodos de diagnóstico por imagem. *Revista da Imagem* 1999;21:155-60.
- Hwang PH, Irwin SB, Griest SE, et al. Radiologic correlates of symptom-based diagnostic criteria for chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:489-96.
- Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48-56.
- Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112(2):320-5.
- Irvin CG, Wenzel S. Asthma: structure and function. *Chest* 1995;107:85-6.
- Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 1996;8(10):1503-10.
- Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12(6):624-32.
- Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 1999;163(3):1545-51.
- Jani AL, Hamilos DL. Current thinking on the relationship between rhinosinusitis and asthma. *J Asthma* 2005;42(1):1-7.
- Jeffery PK, Li D. Airway mucosa: secretory cells, mucus and mucin genes. *Eur Respir* 1997;10:1655-62.
- Jen A, Kacker A, Huang C, et al. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: a pilot study. *Ear Nose Throat J* 2004;83:692-5.
- Jiang RS, Su MC, Lin JF. Nasal mycology of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19:131-3.
- Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, et al. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2000;120:72-6.
- Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112(11):1019-30.
- Jordana M NK, Nakano A, et al. Nasal Polyposis: a model of chronic airways inflammation. In: Busse WW HS, editor. *Asthma and Rhinitis*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2000. p. 223-231.
- Jorissen M, Van der Schueren B, Ven den Berghe H, et al. Contribution of in vitro culture methods for respiratory epithelial cells to the study of the physiology of the respiratory tract. *Eur Respir J* 1991;4:210-7.
- Josephson JS, Rosenberg SI. Complications de sinusites. *Clinical Symposia* 1994;46(2):13-6.
- Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21(1):77-83.
- Juntunen K, Tarkkanen J, Makinen J. Caldwell-Luc operation in the treatment of childhood bronchial asthma. *Laryngoscope* 1984;94(2 Pt 1):249-51.
- Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987;103(1-2):137-44.
- Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S829-848.
- Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol* 1994;515(Suppl):26-8; discussion 29.
- Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(1):17-26.
- Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, Hosemann W, Draf W. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery. *Laryngoscope* 1999;109:546-50.
- Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000;30(10):1460-8.
- Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope* 1987;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
- Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102:1-18.
- Kennedy D, Gwaltney JM. Medical management of sinusitis: education

- nal goals and management guidelines. *Ann Otol Rhino Laryngol* 1995;104:22-30.
- Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1993;4:483.
- Kew J, Rees GL, Close D, et al. Multiplanar reconstructed CT images improves depiction and understanding of the anatomy of the frontal sinus and recess. *Am J Rhinol* 2002;16:119-23.
- Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin – induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur respir J* 1995;8(9):1451-7
- Khair OA, Andrews JM, Honeyboyme D, Jevong G, Vacheron F, Wise R, et al. Lung concentrations of telithromycin after oral dosing. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(6):837-40.
- Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112(11):1951-7.
- Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2004;18(3):131-6.
- Khun FA, Javer AR. Allergic fungal sinusitis: a four year follow-up. *Am J Rhinol* 2000;14:149-56.
- Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):747-52.
- Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Kim MG. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with asthma. *Auris, Nasus, Larynx* 2006;33(4):403-8.
- Kim St, Choi JH, Jeon HG, et al. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta Oto-laryngol* 2005;125:72-5.
- King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, Villanueva E, Holmes PW. Characterization of the onset and presenting clinical features of adult bronchiectasis. *Resp Medicine*. 2006;100(12):2183-9.
- Kirtsreesakul V, Blair C, Yu X, Thompson K, Naclerio RM. Desloratadine partially inhibits the augmented bacterial responses in the sinuses of allergic and infected mice. *Clin Exp Allergy*. 2004 Oct;34(10):1649-54.
- Klemens JJ, Thompson K, Langerman A, Naclerio RM. Persistent inflammation and hyperresponsiveness following viral rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Jul;116(7):1236-40.
- Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):907-11.
- Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004;114(11):1895-905.
- Kraus M., Tovi F. Central nervous system complications secondary to otorhinologic infections. An analysis of 39 pediatric cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992;24:217-26.
- Krause HR., Rustemeyer J, Grunert RR. Foreign body in paranasal sinuses. *Mund Kiefer Gesichtschir*, 2002 Jan;6(1):40-4.
- Krohel GB, Krauss HR, Winnick J. Orbital abscess. Presentation, diagnosis, therapy and sequelae. *Ophthalmology* 1982;89:492-8.
- Lackner A, Stammberger H, Buzina W et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. *Am J Rhinol* 2005;19:125-9.
- Lai L, Hopp RJ, Lusk RP. Pediatric chronic sinusitis and asthma: a review. *J Asthma*. 2006;43(10):719-25.
- Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg. Suppl.* 1997;117(3 pt 2):S1-S7.
- Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (ed.). *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications;1997. p. 97-104.
- Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(8):665-70.
- Lee HM, Kim DH, Kim JM, Lee SH, Hwang SJ. MUC8 mucin gene up-regulation in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(8):662-6.
- Lee JC, Chuo PI, Hsiung MW. Ischemic optic neuropathy after endoscopic sinus surgery: a case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003;260(8):429-31. Epub 2003 Apr 29.
- Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol* 2006;20(3):278-82.
- Lee JY, Kim HM, Ye YM, Bahn JW, Suh CH, Nahm D et al. Role of staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies in aspirin-intolerant asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(5):341-6.
- Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994;40(Suppl 1):8-15.
- Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope* 1999;109(4):668-70.
- Lerner DN, Zalzal GH, Choi SS, Johnson DL. Intracranial complications of sinusitis in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:288-93.
- Leung AKC, Kellner JD. Acute sinusitis in children: Diagnosis and management. *J Pediatr Health Care* 2004;18:72-6.
- Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):3-22;quiz 23.
- Lieser JD, Derkay CS. Pediatric sinusitis: when do we operate? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13:60-6.
- Lindberg S, Cevin A, Runer T. Nitric oxide (NO) production in the upper airways is decreased in chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1997;117(1):113-7.
- Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 1990;104(6):477-81.
- Lloyd GA, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: a critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991;105:181-85.
- Lund VJ. The results of inferior and middle meatal antrostomy under endoscopic control. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1993;47(1):65-7.
- Lund VJ, McKay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31:183-4.
- Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;167:17-21.
- Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):5-9.
- Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(3):137-9.
- Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539-42.
- Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol* 1983;8(4):273-6.
- Maniglia AJ. Fatal and major complications secondary to nasal and sinus surgery. *Laryngoscope* 1989;99(3):276-83.
- Maniglia AJ. Fatal and other major complications of endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;101(4 Pt 1):349-54.
- Maniglia JJ. Complicações das sinusites. In: Saffer M, Mocellin M (ed.). *Otorrinolaringologia Pediátrica*. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica 1989, p.185-95.
- Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:170-6.
- Manning SC. Endoscopic management of subperiosteal orbital abscess. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:789-91.
- Matthews BL, Burke AJ. Recirculation of mucus via accessory ostia causing chronic maxillary sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(4):422-3.
- McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35(9):457-60.

- McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997;18(3):169-75.
- Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Sinusite aguda em crianças: estudo retrospectivo de complicações orbitárias. *Revista Bras de ORL* 2007;73(1):81-5.
- Melhem ER, Oliveira PJ, Benson ML, et al. Optimal CT evaluation for functional endoscopic sinus surgery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:181-8.
- Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(6):812-23.
- Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):630-7.
- Meltzer EO, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(6-S):43-4.
- Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(Suppl 6):155-212.
- Menon-Miyake MA, Caniello M, Balbani APS, Butugan O. Inquérito sobre o uso de plantas medicinais para tratamento de afecções otorrinolaringológicas entre pacientes de um hospital público terciário. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70(2)Supl:43-55.
- Menon-Miyake MA, Saldiva PHN, Lorenzi-Filho G, Ferreira MA, Butugan O, Oliveira RC. Efeitos da Luffa operculata sobre o epitélio do palato de rã: aspectos histológicos *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005;71(2):132-8.
- Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, et al. Comparison of sinus computed tomography staging systems. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:372-9.
- Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 3):24-8.
- Miller RE, Paradise JL, Friday GA, et al. The nasal smear for eosinophilis. Its value in children with seasonal allergic rhinitis. *Am J Dis Child* 1982;136:1009-11.
- Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY, Yi WJ, Park KS. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2001;124:313-6.
- Ming YG LC, Rhee CS, et al. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;117:302.
- Miniti A, Voegels RL, Mocellin M, Kós AOA, Stamm AEC, Menon-Miyake MA, et al. Prednisolona e claritromicina no tratamento da rinossinusite aguda - estudo multicêntrico brasileiro. *Arq Int ORL* 2003;7(2):129-41
- Miyanobara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope* 2000;100(1):126-31.
- Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 1):422-5.
- Mortimore SG, Wormald PJ. The Groot Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol* 1997;111:719-23.
- Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol* 1991;43(4):252-4.
- Mosges R, Spaeth J, Berger K, Dubois F. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in 20 patients. *Arzneimittel forschung* 2002;52(12):877-83.
- Mucha SM, Baroody FM. Sinusitis update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3(1):33-8.
- Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(2):223-6.
- Mukherji SK, Figueroa RE, Ginsberg LE, Zeifer BA, Marple BF, Alley JG, et al. Allergic fungal rhinosinusitis: CT findings. *Radiology* 1998;207:417-22.
- Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995;25(7):607-15.
- Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995;50(3):270-4.
- Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1997;27(12):1432-41.
- Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. *Med Clin (Barc)* 1997;109(1):6-11.
- Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med* 2000;94(5):428-31.
- Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(2):193-6.
- Nakanishi M, Pinna F, Voegels RL. In: Voegels RL, Lessa M. *Rinologia e cirurgia endoscópica dos seios paranasais*. Rio de Janeiro: Revinter 2006. p. 137-52.
- Namyslowski G, Misiolek M, Czeclior E, Malafiej E, Malafiej E, Orecka B, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 2002;14(9):508-17.
- Nassar Filho J, Santos AC, Anselmo-Lima WT. Participação das variações anatômicas do complexo ostiomeatal na gênese da rinossinusite crônica, analisadas por tomografia computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2001;67(4):489-98.
- National Centre for Health Statistics. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/sinuses.htm>. Acesso em: 14 de abr. 2007.
- Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):271-8.
- Nguyen QA, Cua DJ, Ng M, Rice DH. Safety of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Ear Nose Throat J* 1999;78(12):898-902, 904.
- Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33(12):1392-400.
- Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(6):494-500.
- Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;539:71-5.
- Nonoyama T, Harada T, Shinogi J, Yoshimura E, Sakakura Y. Immunohistochemical localization of cytokines and cell adhesion molecules in maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2000;27(1):51-8.
- Nores JM, Avant P, Bonfils P. Sinonasal polyposis. Evaluation of the efficacy and combined local and general corticotherapy in a series of 100 consecutive patients with a 3-year follow-up. *Bull Acad Natl Med* 2002;186(9):1643-56.
- Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003;41(2):65-8.

- Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem* 1996;271(16):9550-9.
- Ognibene RZ, Voegels RL, Bensodon RL, Butugan O. Complications of sinusitis. *Am J Rhinology* 1994;8(4):175-9.
- Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5(6):505-10.
- Ooi EH, Wormald PJ, Carney AS, James CL, Tan LW. Surfactant protein d expression in chronic rhinosinusitis patients and immune responses in vitro to *Aspergillus* and *alternaria* in a nasal explant model. *Laryngoscope* 2007;117(1):51-7.
- Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2007;136(5):707-13.
- Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. *Rhinology* 1997;35(2):58-62.
- Osur SL. Viral respiratory infections in association with asthma and sinusitis: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6):553-60.
- Ozcan M, Ortapamuk H, Naldoken S, et al. Pulmonary aspiration of nasal secretions in patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1006-9.
- Pakes GE, Graham JA, Rauch AM, Collins JJ. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med* 1994;3(2):165-75.
- Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998;188(9):1621-32.
- Palmer, JN. Bacterial biofilms: do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngol Clin North Am* 2005;38(6):1193-201.
- Park AH, Lau J, Stankiewicz J, Chow J. The role of functional endoscopic sinus surgery in asthmatic patients. *J Otolaryngol* 1998;27(5):275-80.
- Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2000;79(1):18-20, 24-5.
- Parsons DS. Chronic sinusitis: a medical or surgical disease? *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:1-9.
- Passali D, Belussi L, Bianchini Ciampoli M, et al. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol* 1984;97:297-303.
- Patel J, Faden H, Sharma S, et al. Effect of respiratory syncytial virus on adherence, colonization and immunity of non-typable *Haemophilus influenzae*: implications for otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992;23:15-23.
- Patel K, Chavda SV, Violaris N, Pahor AL. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *J Laryngol Otol* 1996;110(7):649-51.
- Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology* 1994;32(4):161-5.
- Penttila M, Rautiainen M, Pukander J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:173-6.
- Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):255-60.
- Perez-Novo CA, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis. *Respir Res* 2006;7:75.
- Persson CGA EJ, Andersson M, et al. Epithelium, microcirculation and eosinophils new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy* 1997;52:241.
- Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2006;6:161-6.
- Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(1):41-7.
- Polzehl D, Weschta M, Podbielski A, et al. Fungus culture and PCR in nasal lavage samples of patients with chronic rhinosinusitis. *J Med Microbiol* 2005;54:31-7.
- Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Allergy* 2006;61(11):1275-9.
- Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877-84.
- Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma?. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:877-82.
- Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol* 1999;13(3):203-8.
- Pribitkin ED, Boger G. Herbal therapy: what every facial plastic surgeon must know. *Arch Facial Plast Surg* 2001 Apr-Jun;3(2):127-32.
- Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, Kallio T, Korsoff L, Arstila P, et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:403-8.
- Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha - and beta-isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(4):C1324-31.
- Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, Ani R, Lotvall J. Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(6):1814-8.
- Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 1992;30(2):103-12.
- Rabuzzi DD, Hengerer, AS. Complications of nasal and sinus infections. In *Bluestone CD, Stool SE. Pediatric Otolaryngology*. Philadelphia, WB Saunders Company 1990. p. 745-51.
- Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:310-4.
- Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):79-84.
- Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004;18(1):15-21.
- Ragab A, Clement P, Vinken W, et al. Fungal cultures of different parts of the upper and lower respiratory airways in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2006;44:19-25.
- Ragab A, Clement P, Vincken W. Bacterial cultures of the middle meatus and bronchoalveolar lavage in chronic rhinosinusitis. *J Oto-Rhino-Laryngol Rel Spec* 2007;69(2):85-91.
- Ragab A, Clement P. The role of fungi in the airway of chronic rhinosinusitis patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:17-24.
- Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1385-91.
- Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114(5):923-30.
- Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir Journal* 2006;28(1):68-74.
- Ramanathan M Jr, Lee WK, Dubin MG, Lin S, Spannhake EW, Lane AP. Sinonasal epithelial cell expression of toll-like receptor 9 is decreased in chronic rhinosinusitis with polyps. *Am J of Rhinology* 2007;21(1):110-6.
- Rene C, Rose GE, Lenthall R, Moseley I. Major orbital complications of endoscopic sinus surgery. *Br J Ophthalmol* 2001;85(5):598-603.
- Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(3):185-90.

- Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Trogias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998;7(8):693-702.
- Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):395-400.
- Riechelmann H, Deutsche T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35(9):1186-91.
- Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J* 1997;10(7):1489-95.
- Rogers DF. Motor control of airway goblet cells and glands. *Respir Physiol* 2000;125:129-44.
- Rohde G, Gevaert P, Holtappels G, Borg I, Wiethege A, Arinir U, et al. Increased IgE-antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in patients with COPD. *Respir Med* 2004;98(9):858-64.
- Roithmann R, Noyek A, Shankar L, et al. CT imaging in the diagnosis and treatment of sinus disease: A partnership between the radiologist and the otolaryngologist. *J Otolaryngol* 1993;22:253-60.
- Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal obstruction: a correlative study. *J Otolaryngol* 1994;23:454-8.
- Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Acoustic rhinometry in the evaluation of nasal obstruction. *Laryngoscope* 1995;105:275-81.
- Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252 (Suppl 1):S61-3.
- Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997;22:377-81.
- Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997;22(2):167-71.
- Rudack C, Hauser U, Wagenmann M, Bachert C, Ganzer U. Cytokine pattern in various forms of sinusitis. *Laryngorhinologie* 1998;77(1):34-7.
- Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis need for further classification? *Inflamm Res* 2004;53(3):111-7.
- Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France: the ORLI group experience. *Rhinology* 2002;40(2):75-9.
- Ryan MW, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: diagnosis and management. *Curr Opin in Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:18-22.
- Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66(3):250-7.
- Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(7):1121-6.
- Sarreta SMC, Melo VR, Anselmo-Lima WT. Histopatologia da lâmina própria do seio maxilar na rinossinusite crônica. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70:7-12.
- Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.
- Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1995;109(1):24-6.
- Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2002;81(9):648-52.
- Schell WA. Unusual fungal pathogens in fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:367-73.
- Schlosser RJ, Spotnitz WD, Peters EJ, Fang K, Gaston B, Gross CW. Elevated nitric oxide metabolite levels in chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:357-62.
- Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:387-94.
- Schubert MS. Allergic fungal sinusitis pathogenesis and management strategies. *Drugs* 2004;64:363-74.
- Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2194-6.
- Senior BA, Glaze C, Benninger MS. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *Am J Rhinol* 2001;15(1):15-20.
- Serrano E, Demanez JP, Morgon A, Chastang C, Van Cauwenberge P. Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of *Kp* (Ribomunyl) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254(8):372-5.
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
- Settipane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (ed.). *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications;1997. p. 17-24.
- Settipane RA. Complications of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1999;20:209-13.
- Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(Suppl):S55-9.
- Shapiro GG. The role of nasal airway obstruction in sinus disease and facial development. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:935-40.
- Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(3):320-3.
- Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, et al. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and US subjects. *Laryngoscope* 2003;113:943-45.
- Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000;110(8):1353-7.
- Pignatari SSN, Weckx, LLM, Stamm AC. Estudo aberto multicêntrico do uso de broncho-vaxom® no auxílio do tratamento e prevenção de infecções comunitárias do trato respiratório em crianças. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2000;66(6):660-5
- Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. *Br J Haematol* 2005;129:569-82.
- Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158(8):3902-8.
- Singh B. The Management of sinogenic orbital complications. *J Laryngol Otol* 1995;109:300-3.
- Singh B, Van Dellen J, Ramjetan S, Maharaj TJ. Sinogenic intracranial complications. *J Laryngol Otol* 1995;109:945-50.
- Skelton R, Maixner W, Isaac D. Sinusitis – induced subdural empyema. *Arch Dis Child* 1992;67:1478-80.
- Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1982;49(2):76-9.
- Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(5 Pt 2):950-6.
- Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *JAMA* 1997;278:1849-54.
- Smart BA. Is rhinosinusitis a cause of asthma? *Clinical Reviews Allergy Immunol* 2006;30(3):153-64.
- Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hanley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Am J Rhinol* 2005;19(6):537-43.
- Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattlinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2005;115(12):2199-205.
- Sobol SE, Fukakusa M, Christodoulouopoulos P, Manoukian JJ, Schloss MD, Frenkiel S, Hamid Q. Inflammation and remodeling of the sinus mucosa in children and adults with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113(3):410-4.

- Sociedad Española de Quimioterapia y Sociedad Española de Otorrinolaringología e Cirugía Cérvico-Facial: Diagnóstico y tratamiento antimicrobiano de las sinusitis. *Rev Esp Quimioterap* 2003;16(2):239-51.
- Sokol W. Epidemiology of sinusitis in the primary care setting: results from the 1999-2000 respiratory surveillance program. *Am J Med* 2001;111:19S-24S.
- Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology* 1980;18(2):83-6.
- Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2006 Sep;116(9):1621-5.
- Stamm AC. Microcirurgia naso-sinusal. Rio de Janeiro: Revinter 1995. 436 p.
- Stammler H. Endoscopic endonasal surgery-concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(2):147-56.
- Stammler H, Posawetz W. Functional endoscopy sinus surgery-concept, indication and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990;247:263-76.
- Stankiewicz JA. Complications of endoscopic intranasal ethmoidectomy. *Laryngoscope* 1987;97(11):1270-3.
- Stankiewicz JA. Blindness and intranasal endoscopic ethmoidectomy: prevention and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;101(3):320-9.
- Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy and the definition and diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126:623-7.
- Steele RW. Chronic Sinusitis in Children. *Clin Pediatr* 2005;44:465-71.
- Steinke JW. The relationship between rhinosinusitis and asthma sinusitis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2006;6(6):495-501.
- Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1990;110(5-6):450-211.
- Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope* 1993;103(1 Pt 1):6-9.
- Stringer S, Ryan MW. Chronic invasive fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:375-87.
- Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical Practice Guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001;108(3):798-808.
- Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16(6):303-12.
- Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt 1):1661-6.
- Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 1986;2(8503):359-60.
- Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med* 1994;180(1):371-6.
- Szmeja Z, Golusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II. *Otolaryngol Pol* 1997;51(5):480-6.
- Takahashi R. Intranasal operation of chronic ethmoiditis. A collection of ear, nose and throat studies. Dept of Otorhinolaryngology. The Jikei University School of Medicine, Tokyo 1971:372-89.
- Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y. Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1995;16(2):98-102.
- Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, et al. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 33:1668-75, 2001.
- Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J, et al. A comparison of endoscopic culture techniques for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16:255-60.
- Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994;73(8):574-80.
- Thaler ER. Tratamento da rinossinusite aguda. In: Kennedy DW, Bolger WE, Zinreich SJ. Doenças dos seios paranasais – Diagnóstico e Tratamento. Rio de Janeiro: Revinter, 2004. Cap. 12. p. 149-154.
- Tingsgaard PK, Bock T, Larsen PL, Tos M. Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1999;119(3):362-8.
- Toledano A, Herraiz C, Garcia E, Navas C, Aparício JM, Garcia SM, et al. The use of Quality of Life Questionnaire in patients with nasal polyposis. *Acta Otorrinolaringol* 2006 Nov;57(9):401-4.
- Turner BW, Cail WS, Hendley JO, Hayden FG, Doyle WJ, Sonentino JV, et al. Physiologic abnormalities in the paranasal sinuses during experimental rhinovirus colds. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:474-8.
- Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J* 1999;78(8):604-6, 608, 613.
- van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 2001;15(4):231-7.
- Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [6]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114(4):981-3.
- Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61(11):1280-9.
- Velasco e Cruz AA, Guimarães FC, Nassar J, Anselmo-Lima WT. Tratamento cirúrgico nas celulas orbitárias. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia* 1994;57(5):333-6.
- Velasco e Cruz AA, Marquezini RMS, Demarco RC, Valera FCP, Santos AC, Anselmo-Lima, WT. Complicações orbitárias da rinossinusite aguda. Uma nova classificação. *Rev Bras ORL*. In press.
- Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *J Indian Med Assoc* 2002;100(2):78-9, 82-3.
- Videler WJ, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: Effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 Feb;136(2):261-7.
- Voegels RL, Santoro P, Butugan O, Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: Is there a correlation? *Am J Rhinol* 2001 Jan-Feb;15(1):9-14.
- Voegels RL, Got E, Simoceli L. Complicações da cirurgia endoscópica endonasal. In: Campos CAH, Costa HOO (ed.). *Tratado de Otorrinolaringologia – Técnicas Cirúrgicas*. São Paulo: Roca Ltda. 2003. p. 309-18.
- Voegels, RL, Pádua, FGM. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2005;132:613-9.
- Voegels R, Lessa M. Rinologia e Cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Rio de Janeiro: Revinter, 2006.
- Wabnitz DA, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005 Jan-Feb;19(1):91-6.
- Wabnitz DA, Wormald PJ. A blind randomized, controlled study on the effect of buffered 0.9% and 3% sodium chloride intranasal sprays on ciliary beat frequency. *Laryngoscope* 2005;115(5):803-5.
- Wagenmann M G-AM, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(Suppl.):S210.
- Wahl KJ, Otsuji A. New medical management techniques for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(1):27-32.
- Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 1998;316:13-20.
- Wang PC, Tai CJ, Lin MS, Chu CC, Liang SC. Quality of life in Taiwanese adults with chronic rhino-sinusitis. *Qual Life Res* 2003;12(4):443-8.

-
- Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
- Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor beta 1 in nasal remodeling: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2004;18(5):267-72.
- Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy* 2004;59(1):54-60.
- Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Neutrophil derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery. *Laryngoscope* 2005;115(1):56-61.
- Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, Canonica GW, Dahlen SE, Fokkens W, et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy* 2006;61:1249-58.
- Weldon DR. What drives the inflammatory response in rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(6):441-6.
- Wiikmann C, Chung D, Lorenzetti F, Lessa M, Voegels RL, Butugan O. Comparação entre a solução salina fisiológica e a hipertônica tamponada após cirurgia endoscópica nasossinusal. *Arq Int ORL* 2002;6(2):98-102.
- Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4).
- Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11(5):355-60.
- Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(5):486-91.
- Winstead W. Rhinosinusitis. *Prim Care* 2003;30(1):137-54.
- Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, et al. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol* 1998;12:17-20.
- Wise SK, Wise JC, DelGaudio JM. Association of nasopharyngeal and laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2006;20(3):283-9.
- Wolf JS, Malekzadeh S, Berry JA, O'Malley Jr BW. Informed consent in functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 2002;112:77.
- Wolf SR, Göde U, Hosemann W. Endonasal endoscopic surgery for rhinogen intraorbital abscess: a report of six cases. *Laryngoscope* 1996;106:105-10.
- World Health Organization. The economics of health and disease. *WHO Chron* 1971;25:20-4.
- Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope* 2004;114:811-3.
- Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin Exp Allergy* 1994;24(4):307-17.
- Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2001;95(5):408-14.
- Younis RT, Lazar RH. Cavernous sinus thrombosis: successful treatment using functional endonasal sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:1368-72.
- Yousem DM. Imaging of sinonasal inflammatory disease. *Radiology* 1993;188:303-14.
- Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16(6):313-7.
- Zinreich SJ, Mattox DE, Kennedy DW, Chisholm HL, Diffley DM, Rosenbaum AE. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:788-4.