



CONSENSO

Rinossinusites: evidências e experiências

18 e 19 de outubro de 2013 - São Paulo

Coordenação

Wilma T. Anselmo-Lima e Eulalia Sakano

Participantes

André Alencar, Atílio Fernandes, Edwin Tamashiro, Elizabeth Araújo, Érica Ortiz, Fabiana Cardoso Pereira Valera, Fábio Pinna, Fabrizio Romano, Francini Padua, João Mello Jr., João Teles Jr., José E. L. Dolci, Leonardo Balsalobre, Macoto Kosugi, Marcelo H. Sampaio, Márcio Nakanishi, Marco César, Nilvano Andrade, Olavo Mion, Otávio Piltcher, Reginaldo Fujita, Renato Roithmann, Richard Voegels, Roberto E. Guimarães, Roberto Meireles, Shirley Pignatari, Victor Nakajima

Para efeitos de citação

Wilma Terezinha Anselmo Lima, Eulalia Sakano, Edwin Tamashiro, Elizabeth Araújo, Érica Ortiz, Fábio Pinna, Fabrizio Romano, Francini Padua, João Mello Jr., João Teles Jr., José E. L. Dolci, Leonardo Balsalobre, Macoto Kosugi, Marcelo H. Sampaio, Márcio Nakanishi, Marco César, Nilvano Andrade, Olavo Mion, Otávio Piltcher, Reginaldo Fujita, Renato Roithmann, Richard Voegels, Roberto E. Guimarães, Roberto Meireles, Shirley Pignatari, Victor Nakajima, Fabiana Cardoso Pereira Valera, Shirley Pignatari

Introdução

A rinossinusite (RS) é um processo inflamatório da mucosa rinossinusal. De acordo com o tempo de evolução dos sinais e sintomas, é classificada em aguda (< 12 semanas) ou crônica (\geq 12 semanas), e segundo a gravidade do quadro, em leve, moderada ou grave. A gravidade da doença é classificada através de uma Escala Visual Analógica (EVA) (fig. 1), de 0 a 10 cm. O paciente é solicitado a quantificar de 0 a 10 na EVA o grau de incômodo causado pelos sintomas, em que 0 significa nenhum incômodo, e 10 o maior incômodo possível. A gravidade é, então, classificada em leve: 0-3 cm; moderada: > 3-7 cm; grave: > 7-10 cm.¹

Apesar de a EVA só ter sido validada para rinossinusite crônica (RSC) em adultos, o European Position Paper on Rhi-



Figura 1 Escala visual analógica (EVA).

nosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2012 recomenda sua utilização também na rinossinusite aguda (RSA). Existem vários questionários específicos para as rinossinusites, porém, na prática, a maioria é de aplicação limitada, particularmente nos quadros agudos.²⁻⁴

Rinossinusite aguda

Definição

A rinossinusite aguda (RSA) é um processo inflamatório da mucosa rinossinusal de início súbito, com até 12 semanas. Pode ocorrer uma ou mais vezes num determinado período de tempo, mas sempre com remissão completa dos sinais e sintomas entre os episódios.

Classificação

Existem várias classificações para as rinossinusites. Uma das mais utilizadas é a etiológica, que se baseia, principalmente, no tempo de duração dos sintomas:¹

- RSA viral ou resfriado comum: uma condição usualmente autolimitada, em que a duração dos sintomas é menor que dez dias;
- RSA pós-viral: definida quando há piora dos sintomas após cinco dias de doença ou quando os sintomas persistem por mais de dez dias de doença;
- RSA bacteriana (RSAB): uma pequena porcentagem dos pacientes com RSA pós-viral pode evoluir com RSAB.

A RSA viral, ou resfriado comum, apresenta geralmente duração dos sintomas menor que 10 dias. Quando há piora dos sintomas por volta do quinto dia, ou persistência por mais de dez dias (e menos de 12 semanas), pode-se tratar de uma rinossinusite pós-viral. Estima-se que pequena porcentagem das rinossinusites agudas pós-virais evolua para um quadro bacteriano, em torno de 0,5 a 2%.

Independentemente do tempo de duração, a presença de pelo menos três dos sintomas/sinais a seguir podem sugerir RSA bacteriana:

- Secreção nasal (com predominância unilateral) e secreção purulenta na rinofaringe;

- Dor intensa local (com predominância unilateral);
- Febre > 38°C;
- Velocidade de hemossedimentação (VHS) ou proteína C reativa (PCR) elevadas;
- “Dupla piora”: reagudização ou deterioração após a fase inicial de sintomas leves.

Fatores associados

Exposição ambiental

Exposição em níveis crescentes de umidade, mas não de fungos, foi associada à RSA.⁵ Variações sazonais também são relatadas na literatura, com aumento da incidência de RSA durante os meses de inverno.⁵⁻⁹ Exposição à poluição do ar,¹⁰⁻¹² a irritantes utilizados na produção de produtos farmacêuticos¹³ e em fotocopiadoras¹⁴ e fumaça de incêndios florestais¹⁵ foram associados ao aumento na prevalência de sintomas de RSA.

Fatores anatômicos

Variações anatômicas, incluindo células de Haller, concha média bolhosa, desvio de septo nasal, atresia coanal, hipertrofia de tonsila faríngea, presença de pólipos nasais, hipoplasia de seios e origem odontogênica de infecções, podem estar associadas à RSA.^{10,16-18}

Alergia

O papel da alergia na RSA é motivo de controvérsia. Existem estudos que observaram relação entre rinite alérgica e RSA,¹⁹⁻³⁵ enquanto outros descartaram essa associação.³⁵⁻³⁷

Lesão ciliar

A lesão ciliar tem sido considerada uma característica das rinosinusites viral e bacteriana.³⁸ Inclui a perda de cílios e de células ciliadas, bem como alteração do transporte mucociliar normal. Entretanto, o tabagismo e a alergia também têm sido implicados na alteração do transporte mucociliar,^{39,40} e a alteração do *clearance* mucociliar no paciente com rinite alérgica tem demonstrado predispor a RSA.²²

Discinesia ciliar primária (DCP)

É uma doença autossômica recessiva rara, na qual os cílios ou são imóveis, ou batem segundo um padrão incompatível com o transporte do muco na via aérea. A DCP é associada a sintomas crônicos de vias aéreas superiores, como rinorreia, dor facial episódica, anosmia e bronquiectasias.⁴¹ Os recém-nascidos podem apresentar rinorreia desde o primeiro dia de vida.^{42,43} Não existem dados reportados sobre a frequência de episódios de RSA nesse grupo de pacientes. Segundo a força-tarefa de DCP da Sociedade Respiratória Europeia, a RSA recorrente é rara em pacientes com DCP, embora os episódios devam ser tratados com antibióticos adequados e por tempo prolongado.^{44,45}

Tabagismo

Crianças que vivem em ambientes com adultos fumantes estão mais sujeitas a episódios de RSA do que aquelas que não estão expostas a esse ambiente.⁴⁶ Fumantes ativos com inflamação alérgica em curso têm maior susceptibilidade para RSA, com-

parados com não fumantes em curso de inflamação alérgica, sugerindo que a exposição ao cigarro e a inflamação alérgica são mediadas por diferentes vias e possíveis mecanismos sinérgicos.⁴⁷ O tabagismo (ativo e passivo) tem demonstrado alterar a flora bacteriana normal presente na rinofaringe, resultando em maior potencial de colonização de patógenos do que em não fumantes.⁴⁸ Uma vez cessado o tabagismo, a população microbiana passa a apresentar o mesmo padrão dos não tabagistas.⁴⁹

Refluxo gastroesofágico

Pouco se sabe sobre a associação de RSA e refluxo gastroesofágico. Embora estudos realizados entre 1997 e 2006 tenham observado uma associação significativa entre as duas doenças,⁵⁰ uma revisão sistemática recente demonstrou fraca associação entre refluxo ácido, sintomas nasais e RSA.⁵¹

Ansiedade e depressão

Saúde mental prejudicada, ansiedade e depressão costumam estar associadas ao aumento de susceptibilidade à RSA.⁵² Entretanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão claros.

Resistência a antimicrobianos

Os principais patógenos causadores de RSAB incluem *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *M. catarrhalis* e *S. aureus*.³⁸ A despeito dos problemas relacionados à resistência bacteriana, estima-se que aproximadamente 80% dos casos de RSA leve respondam à amoxicilina em dose de 70-90 mg/kg/dia. Estudo de Principi e Esposito (2007)⁵³ demonstrou que a maioria dos casos de RSA causados por *H. influenzae* e *M. catarrhalis* e aproximadamente 15% dos causados por *S. pneumoniae* se resolvem espontaneamente. Lin et al. (2011) observaram que 70% dos *S. pneumoniae* e 71,4% dos *H. influenzae* isolados de 69 crianças eram resistentes à amoxicilina com clavulanato.¹⁹

Doença crônica concomitante

Doença crônica concomitante (bronquite, asma, doença cardiovascular, diabetes *mellitus* ou tumor maligno) em crianças tem sido associada ao aumento da incidência de RSA após *influenza*.⁵⁴

Diagnóstico clínico

Sinais e sintomas

Nos níveis de atenção primária à saúde e para fins epidemiológicos, a RSA pode ser diagnosticada com base apenas nos sintomas, sem exame otorrinolaringológico detalhado e/ou exames de imagem.

Nesses casos, a distinção entre os tipos de RSA é realizada, principalmente, por meio da anamnese e do exame físico, realizados por médicos generalistas e especialistas, otorrinolaringologistas ou não. É importante ressaltar que, no momento da anamnese, os pacientes podem não relatar a “piora do quadro”, quando não questionados com cautela. É frequente o relato de um quadro sintomático há alguns dias e que agora estão novamente enfermos. Cabe ao profissional assistente a percepção de que, na maioria dos casos, pode tratar-se da evolução da mesma doença, de uma RSA viral para uma pós-viral, e não de duas infecções distintas. A avaliação subjetiva dos pacientes com RSA e seu diagnós-

tico são baseados na presença de dois ou mais dos seguintes sintomas cardinais:¹

- Obstrução/congestão nasal;
- Secreção nasal/rinorreia anterior ou posterior (mais frequentemente, mas não obrigatoriamente purulenta);
- Dor/pressão facial/cefaleia;
- Distúrbio do olfato.

Além desses sintomas, também podem ocorrer odinofagia, disfonia, tosse, pressão e plenitude auricular, além de sintomas sistêmicos como astenia, mal-estar e febre. Os poucos estudos sobre a frequência desses sintomas na RSA na comunidade apresentam grande variabilidade.⁵⁵⁻⁵⁷ A possibilidade de se estar diante de uma RSAB é maior na presença de três ou mais dos sinais e sintomas a seguir:¹

- Secreção nasal/presença de pus na cavidade nasal com predomínio unilateral;
- Dor local com predomínio unilateral;
- Febre > 38°C;
- Deterioração/piora dos sintomas após o período inicial de doença;
- Elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR).

Os sintomas de RSA têm, caracteristicamente, ocorrência abrupta, sem que haja história prévia recente de sintomas rinossinusais. Na exacerbação aguda do quadro de rinossinusite crônica (RSC), devem-se utilizar critérios diagnósticos e tratamentos similares aos usados para a RSA.¹ A “tosse”, apesar de ser considerada um sintoma importante segundo a maioria das diretrizes internacionais, não é um dos sintomas cardinais neste documento. Na população pediátrica, entretanto, a tosse é considerada um dos quatro sintomas cardinais, em vez das alterações de olfato.^{1,58} Gwaltney et al. (1967),⁵⁹ estudando os sintomas de infecções rinossinusais espontâneas pelo rinovírus em relação ao tempo de início e duração, observaram que o pico de sintomas típicos, como obstrução nasal, rinorreia e tosse, ocorre entre o 2° e 3° dias de infecção (fig. 2), com tendência à diminuição após esse período. Os sintomas podem, entretanto, durar 14 dias ou mais.

A obstrução nasal é um dos importantes sintomas da RSA, e deve ser avaliada em conjunto com as demais queixas do paciente. Apesar da infrequência com que métodos de avaliação objetiva da obstrução nasal, como rinomanometria, pico de fluxo nasal inspiratório e rinometria acústica são aplicados na prática diária em pacientes com RSA, estudos demonstram boa correlação entre os sintomas referidos pelos pacientes e as medidas objetivas obtidas por esses métodos.¹

A rinorreia purulenta é, frequentemente, interpretada na prática clínica como indicativa de infecções bacterianas com necessidade do uso de antibióticos.^{60,61} Entretanto, a evidência dessa associação é limitada. A despeito de ser um sintoma que aparenta aumentar as chances de cultura bacteriana positiva, isoladamente não caracteriza uma RSAB.⁶² A rinorreia purulenta com predominância unilateral e a presença de pus na cavidade nasal possuem valor preditivo positivo de apenas 50% e 17%, respectivamente, para cultura bacteriana positiva obtida por aspirado de seio maxilar.⁶³ Desse modo, a presença de rinorreia purulenta não necessariamente indica a existência de um quadro bacteriano, e não deve servir de critério isolado para a prescrição de antibióticos.⁶²⁻⁶⁴ A redução do olfato é um dos sintomas mais difíceis de se quantificar na prática clínica, sendo, em geral, avaliada apenas de modo subjetivo. A hiposmia e a anosmia são queixas comumente associadas aos quadros de RSA e podem ser avaliadas por testes objetivos validados, com boa correlação com as escalas subjetivas.^{65,66} É importante que esses testes de função olfatória passem pelo processo de tradução e adaptação cultural e socioeconômica para sua utilização em diferentes populações.⁶⁷

A dor e a pressão facial são ocorrências comuns na RSA. Quando unilateral, a dor facial ou mesmo dentária tem sido considerada preditora da sinusite aguda maxilar.^{55,68} A queixa de dor dentária na arcada superior em topografia de seio maxilar apresentou associação estatisticamente significativa com presença de cultura bacteriana positiva, com predomínio de *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, obtida por aspirado sinusal.⁶⁹ Entretanto, em outro estudo o valor preditivo positivo do sintoma dor em face unilateral para infecção bacteriana foi de apenas 41%.⁶⁸

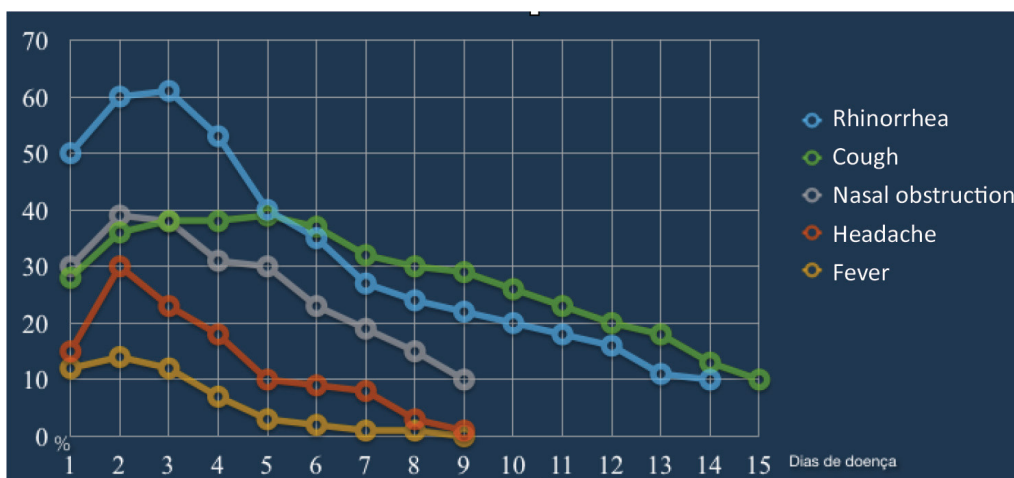


Figura 2 Sintomas da infecção rinossinusal aguda causada pelo rinovírus em relação ao tempo de início e duração. (Adaptado de Gwaltney et al., 1967).⁵⁹

São diversos os estudos e diretrizes que buscam definir a combinação de sintomas que melhor determine a maior probabilidade de infecção bacteriana e a resposta a antibióticos.¹ No estudo de Berg e Carenfelt (1988)⁶⁸, a presença de dois ou mais achados (rinorreia purulenta e dor local com predominância unilateral, pus na cavidade nasal e rinorreia purulenta bilateral) promoveu 95% de sensibilidade e 77% de especificidade para o diagnóstico de RSAB.

O exame clínico do paciente com quadro de RSA deve envolver, inicialmente, a medida de sinais vitais e o exame físico da região de cabeça e pescoço, com especial atenção à presença de edema facial localizado ou difuso. Na oroscopia, secreção purulenta posterior em orofaringe⁵⁸ é importante. A rinoscopia anterior é uma parte do exame físico que deve ser realizada na avaliação primária dos pacientes com quadro nasossinusal e, apesar de oferecer informações limitadas, pode revelar o aspecto da mucosa e da secreção nasal.¹

A febre pode estar presente em alguns pacientes com RSA nos primeiros dias de infecção.⁵⁹ Quando superior a 38°C, é considerada indício de doença mais grave e pode indicar a necessidade de um tratamento mais agressivo, principalmente quando em conjunto com outros sintomas de gravidade. A febre também está significativamente associada à cultura bacteriana positiva, principalmente *S. pneumoniae* e *H. influenzae*, obtidos por aspirado.

Nos pacientes com RSA, presença de edema e dor à palpação da região maxilofacial pode ser indicativa de doença mais grave, com necessidade de uso de antibióticos, apesar dos poucos dados existentes na literatura.⁶⁰

Nos níveis primários de atenção à saúde a endoscopia nasal não se encontra disponível na rotina, e não é considerada exame obrigatório para diagnóstico de RSA. Quando disponível, possibilita ao especialista melhor visualização da anatomia rinossinusal e diagnóstico topográfico, assim como a obtenção de material para exame microbiológico.¹

Na avaliação e no exame clínico dos pacientes, possíveis variações entre regiões geográficas e populações devem ser consideradas. As diversidades climáticas, sociais, econômicas, culturais e de oportunidade de acesso à saúde, dentre outros fatores, podem alterar a percepção subjetiva da doença, além de, potencialmente, gerar características semiológicas peculiares. A importância dessa variabilidade é desconhecida do ponto de vista de evidência científica, sendo necessários mais estudos para sua detecção.

Exames complementares

Endoscopia nasal

Como já citado trata-se de um exame não obrigatório para o diagnóstico de RSA, mas pode ser útil para a avaliação da anatomia rinossinusal e a realização de biópsia e cultura. Diversos estudos microbiológicos demonstraram razoável correlação entre os achados coletados do meato médio e por meio de punção, possibilitando a confirmação microbiológica do agente e sua resposta terapêutica. Alguns autores recomendam a confirmação diagnóstica por meio de endoscopia nasal e cultura, já que muitos pacientes com evidências clínicas ou radiológicas de RSAB não apresentam cultura positiva.^{1,70}

Proteína C reativa (PCR)

Valores baixos ou normais dessa proteína podem identificar pacientes com baixa probabilidade de infecção bacteriana, evitando o uso desnecessário de antibióticos. O tratamento orientado pela PCR tem sido associado à redução no uso de antibióticos sem prejuízo nos desfechos. Embora mais estudos ainda sejam necessários para a inclusão deste exame de rotina diagnóstica da RSAB, algumas publicações demonstram que os níveis de PCR estão amplamente associados com a presença de alterações na tomografia computadorizada (TC), e que valores elevados de PCR podem ser considerados preditivos de cultura bacteriana positiva na punção ou lavado sinusal.^{69,71,72}

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

Marcadores inflamatórios como VHS e viscosidade plasmática estão elevados na RSA, e podem refletir a gravidade e a necessidade de tratamento mais agressivo. Seus níveis estão associados à presença de alterações tomográficas na RSA, e valores maiores do que 10 são considerados preditivos de nível líquido ou opacidade sinusal na TC. Valores elevados são, também, preditivos de cultura bacteriana positiva por punção ou lavado.^{1,73,74}

Tomografia computadorizada (TC)

Não deve ser utilizada no diagnóstico inicial de RSA; é indicada em situações especiais, como sinais e sintomas unilaterais, suspeita de complicação e falha terapêutica. Deve ser considerada em doenças graves e em pacientes imunossuprimidos. Estudos recentes sugerem que o uso rotineiro da TC em pacientes com RSA acrescenta pouca informação no manejo dos mesmos.^{1,75,76}

Rx simples

Apresentam baixa sensibilidade e especificidade, sendo pouco úteis no diagnóstico de RSAB devido ao número elevado de falso-positivos e falso-negativos.¹

Ultrassonografia (USG)

A USG de seios paranasais apresenta baixa sensibilidade e utilidade muito limitada no diagnóstico de RSA, devido ao número elevado de falso-positivos e resultados negativos.¹

Tratamento

A preocupação com o uso indiscriminado de antibióticos e a resistência bacteriana é mundial. Estima-se que aproximadamente 50 milhões de prescrições com antibióticos para rinossinusite, nos EUA, sejam desnecessárias e utilizadas em infecções virais. Quando o paciente segue um algoritmo mais seletivo para tratamento com antibiótico, o benefício é maior, sendo necessário tratar somente três pacientes para que um alcance o resultado esperado.⁷⁷ Assim, observa-se uma tendência mundial de tratar a RSA de acordo com a gravidade e o tempo da doença.

Antibióticos

Metanálises com estudos de placebo controlados, randomizados e duplo-cegos mostraram a eficácia dos antibióticos na melhora dos sintomas dos pacientes com RSAB, especialmente se administrados criteriosamente. Não estão indicados nos casos de rinosinusites virais, pois não alteram o curso da doença;⁷⁸ nunca devem ser indicados como tratamento sintomático, evitando-se seu uso indiscriminado, o que pode contribuir para o aumento de resistência bacteriana.⁷⁹

Estudos clínicos demonstraram que cerca de 65% dos pacientes diagnosticados com RSAB apresentam resolução clínica espontânea,⁸⁰ e que, em alguns casos, a RSAB leve pode se resolver espontaneamente nos primeiros dez dias.⁷⁸ Portanto, o tratamento adjuvante inicial sem uso de antibióticos pode ser uma opção viável nos casos de rinosinusite leve e/ou pós-viral. A introdução do antibiótico deve ser considerada quando não há melhora após o tratamento com medidas adjuvantes ou se os sintomas se acentuarem. Os antibióticos estão indicados nos casos de RSAB moderada ou grave, nos pacientes com sintomas intensos (febre > 37,8°C e dor intensa em face) e imunodeprimidos, independentemente do tempo da doença, e nos casos de RSAB leve ou não complicada que não apresentam melhora com o tratamento inicial com corticoides tópicos nasais.^{81,82}

Ainda não existem estudos que definam o tempo ideal de tratamento com antibióticos. Em geral, a duração do tratamento varia de 7-10 dias para a maioria dos antimicrobianos e 14 dias para claritromicina. A amoxicilina é considerada o antibiótico de primeira escolha em centros primários de saúde, por sua eficácia e baixo custo. Os macrolídeos apresentam eficácia comparável à amoxicilina e são indicados para pacientes com alergia aos β-lactâmicos.^{79,82,83} Em casos de suspeita de *S. pneumoniae* resistente às penicilinas, casos graves e/ou associados a comorbidades são indicados antimicrobianos de espectro mais amplo.

Corticoide tópico intranasal

Pacientes maiores de 12 anos com rinosinusite pós-viral, ou RSAB não complicada e sintomas leves ou moderados,⁸¹ sem febre ou dor facial intensa,⁸² beneficiam-se com os corticoides tópicos nasais como monoterapia. Além de aliviar os sintomas de rinorreia, congestão nasal, dor sinusal, dor/pressão facial,⁸¹ os corticoides tópicos minimizam o uso indiscriminado de antibióticos, reduzindo o risco de resistência bacteriana.⁸²

Estudos sugerem que corticoides tópicos nasais associados à antibioticoterapia apropriada resultam em alívio mais rápido dos sintomas gerais e específicos da rinosinusite, principalmente congestão e dor facial,⁸⁴⁻⁸⁹ acelerando a recuperação do paciente mesmo quando não há melhora significativa da imagem radiológica.^{87,88,90} Entretanto, a dose e o tempo ideais de tratamento ainda precisam ser estabelecidos.⁸⁵⁻⁸⁸ Embora não haja estudos que comparem a eficácia dos vários tipos de corticoides nasais na RSA, muitos deles, como a budesonida, furoato de mometasona e propionato de fluticasona, têm demonstrado apresentar benefícios.⁹⁰ Seu uso é recomendado por ao menos 14 dias para a melhora dos sintomas.

Corticoides orais

Recomenda-se o uso de corticoides orais para pacientes adultos com RSAB com intensa dor facial, desde que não apresentem contraindicação para seu uso.^{91,92} O corticoide oral deve ser utilizado por três a cinco dias, apenas nos primeiros dias do quadro agudo, e sempre associado à antibioticoterapia, abreviando o quadro da algia facial⁹¹ e diminuindo o consumo de analgésicos convencionais.⁹² A avaliação após 10-14 dias de tratamento demonstra que não há diferenças significativas na resolução dos sintomas ou de falha terapêutica quando se compara antibioticoterapia isolada e antibioticoterapia com corticoides orais.⁹² Os poucos estudos na literatura utilizando o corticoide oral no tratamento de RSAB demonstram resultados favoráveis com metilprednisolona e prednisona.

Lavagem nasal

A despeito da utilização frequente de solução salina isotônica ou hipertônica na lavagem nasal de pacientes com rinites e rinosinusites, ainda pouco se sabe sobre o real benefício nas RSA.

Estudos randomizados⁹³ comparando a solução fisiológica nasal e a hipertônica mostraram maior intolerância à solução hipertônica. Metanálise de estudos controlados com placebo, randomizados e duplo-cegos demonstrou evidência de benefício limitado da irrigação com solução salina nasal em adultos, não observando, de forma geral, diferença entre os pacientes e os grupos-controle. Um único estudo apresentou diferença média de melhora do tempo de resolução dos sintomas de 0,3 dia, sem significância estatística.⁹⁴

Em outra metanálise com pacientes abaixo de 18 anos com RSA não foi observada evidência clara de que os anti-histamínicos, descongestionantes e lavagem nasal fossem eficazes em crianças com RSA.⁹⁵

Apesar da pouca evidência de benefício clínico, de forma geral recomenda-se a utilização da lavagem salina nasal em pacientes com RSA. A mesma promove melhora da função ciliar, reduz o edema de mucosa e os mediadores inflamatórios, colabora na limpeza da cavidade nasal e, portanto, da secreção presente nos processos infecciosos, além de não apresentar efeitos colaterais.⁹⁶

Descongestionantes orais e tópicos

O uso de descongestionantes orais isolados ou associados aos anti-histamínicos para os pacientes com RSAB não modifica significativamente a evolução clínica ou radiológica, tanto em crianças⁹⁷ quanto em adultos.⁹⁸

Em relação aos descongestionantes nasais tópicos (vasoconstritores tópicos), embora não sejam indicados isoladamente no tratamento da RSAB,⁹⁹ promovem melhora subjetiva e objetiva da obstrução nasal em pacientes com RSA viral, como é o caso da xilometazolina 0,1%. No caso de pacientes com RSAB como complicação de rinite persistente, o uso de vasoconstritor tópico nasal poderá aliviar a obstrução nasal¹⁰⁰ e aumentar o fluxo inspiratório.¹⁰¹ Mesmo nessa restrita população, é importante lembrar das complicações decorrentes da interação medicamentosa com outras dro-

gas, além da possibilidade de descontrole da hipertensão arterial, glaucoma, diabetes *mellitus*, tireoidopatia, retenção urinária e hiperplasia prostática benigna.⁹⁹

Em decorrência do efeito rebote, o uso do vasoconstritor tóxico nasal deve ser restringir no máximo a cinco dias. Em crianças menores de 2 anos eles não devem ser utilizados.

Anti-inflamatórios não hormonais

Revisão sistemática com a colaboração Cochrane mostra que anti-inflamatórios não hormonais não reduzem significativamente o escore geral de sintomas dos pacientes com resfriado comum, e nem o tempo de duração do resfriado. No entanto, produzem benefícios quanto a seu efeito analgésico, como melhora de cefaleia, otalgia, dor muscular e articular, sem evidência de aumento de efeitos adversos nesta população. Dessa forma, podem ser utilizados para a melhora sintomática nos pacientes com resfriado comum.¹⁰²

Apesar de seu efeito analgésico em processos inflamatórios agudos de orelha, orofaringe e seios paranasais,¹⁰³ na RSAB os anti-inflamatórios não hormonais não são recomendados como tratamento isolado, devendo ser usados com cautela mesmo quando associados aos antibióticos, devido ao aumento dos possíveis efeitos colaterais.^{104,105}

Mucolíticos

A associação de mucolíticos no tratamento da RSA ainda é controversa. Acredita-se que eles reduzam a viscosidade da secreção nasal por apresentarem atividade mucorregulatória, promovendo fragmentação das fibras de mucopolissacarídeos ácidos (AMPS) e, consequentemente, facilitando o transporte mucociliar e sua eliminação pelo nariz e pelos seios paranasais.¹⁰⁶ Quando associados aos antibióticos, podem facilitar a penetração e ação no processo inflamatório da mucosa dos seios paranasais.¹⁰⁷ Existem alguns estudos utilizando bromexina oral associada ao antibiótico oral, e acetilcisteína com antibióticos tópicos nasais.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ No entanto, estes estudos não descrevem com clareza o tempo e a gravidade da rinossinusite e, portanto, seus resultados devem ser analisados com cautela. Estudos com a erdoesteína oral não mostraram benefícios significativos em crianças.¹⁰⁹

Fitoterápicos

Há poucos estudos placebos controlados, randomizados e duplo-cegos com fitoterápicos no tratamento da RSA. Apesar do benefício demonstrado em alguns deles, sua utilização na prática clínica deve ser cautelosa pela escassez de evidências publicadas em relação à farmacocinética e à farmacodinâmica desses componentes e seus mecanismos.

- *Perlagoniun sidoides*¹¹⁰: estudo com a colaboração Cochrane no tratamento das infecções respiratórias agudas concluiu que pode ser efetivo no alívio dos sintomas do resfriado comum e da RSA pós-viral em adultos.
- *Myrtol*: óleo essencial extraído do *Pinus* spp. (pinheiro), *Citrus aurantifolia* (limão) e *Eucalyptus globu-*

lus. Estudo controlado, randomizado e multicêntrico mostrou diferença estatística na melhora do escore de sintomas de rinossinusite aguda pós-viral (de 10,5 para 9,2) em relação ao placebo, diminuindo a necessidade de antibiótico (20% nos pacientes que utilizaram a medicação x 40% nos que utilizaram placebo). Na Alemanha, é recomendado no tratamento das RSA.¹¹¹

Probióticos

Uma revisão da Cochrane¹¹² com 10 estudos mostrou que os probióticos são superiores ao placebo na redução do número de pacientes com episódios de infecções de vias respiratórias altas, do número de episódios por participante e do uso de antibióticos. Portanto, podem ser indicados na prevenção do resfriado comum.

Imunomoduladores

Revisão sistemática¹¹³ com oito estudos controlados e randomizados em crianças com mais de três episódios de infecção das vias aéreas superiores por outono/inverno (seis meses) que utilizaram o extrato OM-85 BV observou que essas crianças apresentaram menos episódios de infecções virais das vias superiores quando comparadas ao grupo placebo (38% x 52% p < 0,001), e que os benefícios são maiores para pacientes com fatores de risco para as infecções recorrentes.

Complicações das rinossinusites agudas

As complicações das rinossinusites são decorrentes de infecções agudas ou crônicas, e embora sejam mais frequentes na população infantil, podem ocorrer também em adultos e ser orbitopalpebrais, ósseas e intracranianas.

Epidemiologia

A maior parte das complicações rinossinusais é originária das infecções do seio etmoidal. Estima-se que, antes do advento dos antibióticos, a taxa de cegueira decorrente das complicações era de até 20%, estando, atualmente, em torno de 11% dos casos. A mortalidade por meningite de origem sinusal no passado atingia até 17%, e hoje está em torno de 1% a 2,5%.^{1,114-116} O índice de mortalidade decorrente das complicações intracranianas oscila em torno de 20% a 40%,^{114,117} e o de déficits neurológicos, 25%.^{117,118} A incidência varia dependendo da região geográfica. Na Holanda, por exemplo, a taxa de complicações é estimada em 1:12.000 RS agudas em crianças e 1:36.000 RS agudas em adultos.¹¹⁹ Nos Estados Unidos, 2,7 a 4,3:1.000.000,¹²⁰ e na França, 2,5:1.000.000/ano, excluindo os pacientes pediátricos.¹²¹ É mais frequente no sexo masculino. Em crianças, geralmente são decorrentes de processos agudos, enquanto nos adultos decorrem de RSC com polipose nasossinusal (RSCcPNS) ou RSC sem polipose nasossinusal (RSCsPNS).^{119,120,122} Não há prevalência exata dos vários tipos de complicações. As orbitárias correspondem a 60% a 75%; as intracranianas, 15% a 20%; e as ósseas, 5% a 10%.¹²³ A doença sinusal infantil é a

causa presumida de 10% das supurações intracranianas, 10% das celulites pré-septais, e 90% das orbitárias, abscessos subperiosteais e intraorbitários.¹²⁴ A prescrição de antibiótico parece não diminuir a incidência de complicações.^{5,119}

Fisiopatogenia

As vias de disseminação são por contiguidade, erosão óssea, veias diploicas ou hematogênicas.¹²⁵ Algumas características anatômicas são importantes na gênese dessas complicações:^{1,114}

- a lâmina papirácea é uma camada óssea fina, separando o conteúdo orbitário das células etmoidais;
- nas crianças, o número de forâmens neurovasculares mais largos e de muitas suturas ainda abertas na parede medial da órbita, facilitando a disseminação da infecção;
- sistema venoso sem válvulas, permitindo o fluxo sanguíneo em direção ao interior do crânio. A principal via é através das veias oftálmicas superior e inferior, que se comunicam com os vasos intraorbitários e diretamente com o seio cavernoso.

Classificação das complicações orbitárias

Baseia-se em critérios anatomoclínicos, não havendo ainda uma classificação universalmente aceita. É importante lembrar que o septo orbital ou orbitário consiste em uma deflexão ou prolongamento com mudança de direção, formando, lateralmente, o ligamento palpebral lateral e, medialmente, o ligamento palpebral medial, atrás do saco lacrimal. Serve como proteção e barreira às infecções para o interior orbitário.^{116,118,123} A classificação mais remota foi a de Hubert, que data de (1937).¹¹⁸ Em 1970, Chandler et al.¹²³ propuseram uma classificação que até hoje é a mais citada na literatura mundial, e que leva em consideração o septo orbital:

- Grupo 1 - celulite periorbital: inflamação da pálpebra com edema, sem propagação para o interior da órbita;
- Grupo 2 - celulite orbital: a infecção atravessa o septo orbital, penetrando na cavidade orbitária;
- Grupo 3 - abscesso subperiosteal: abscesso pós-septal entre a lâmina papirácea e o periósteo, contido por este último;
- Grupo 4 - abscesso orbital: verdadeiro abscesso orbitário, coleção purulenta no interior da órbita, dentro da musculatura ocular extrínseca, próximo ao nervo óptico;
- Grupo 5 - trombose do seio cavernoso.

Em decorrência de falhas nessa classificação, observadas por estudos de imagem (TC e ressonância magnética - RM), Mortimore e Wormald (1997)¹²⁶ sugeriram retirar o grupo de trombose do seio cavernoso das complicações orbitárias e colocá-lo nas cranianas:

- Grupo 1 - infecção pré-septal;
- Grupo 2 - infecção pós-septal subperiosteal;
- Grupo 3 - infecção pós-septal intraconal.

No Brasil, Velasco e Cruz et al.¹²⁷ propuseram uma forma mais simples de classificação, com apenas três grupos, considerando que celulite pré-septal trata-se de uma infecção palpebral e não orbitária:

- Celulite orbitária;
- Abscesso subperiosteal;

- Abscesso orbitário.

Entre todas as classificações, a maioria dos autores ainda utiliza a de Chandler.^{116,128-131}

Bacteriologia

Em relação à bacteriologia nas complicações orbitárias, os micro-organismos mais comuns são os mesmos das rinosinusites.¹²⁸ O uso difundido da vacina heptavalente pneumocócica conjugada (PVC7) tem reduzido a frequência de *S. pneumoniae* em complicações de RS, com subsequente aumento das infecções por *S. aureus*, e da prevalência de *S. aureus* resistente à metilicina associada a infecções orbitais.¹³²

Celulite orbitopalpebral

Verifica-se a presença de edema palpebral, eritema, dor localizada, obstrução nasal, rinorreia, dificuldade na abertura do olho e, eventualmente, febre. É causada por obstrução venosa gerada pela pressão nos vasos etmoidais,^{116,118} evolui para abscesso palpebral e, raramente, fistulização cutânea. A acuidade visual e a motilidade ocular estão preservadas; esta avaliação é difícil em algumas crianças.¹³³ A inflamação da pálpebra e da conjuntiva é observada na TC como tecido edemaciado.¹³⁴ Ocorre como complicação de infecção viral de vias aéreas superiores, dacriocistite aguda, infecção cutânea e, menos frequentemente, rinosinusite.¹³⁵⁻¹³⁸ Evolui bem com antibioticoterapia e muitas vezes não necessita de exame de imagem, sendo tratada como etmoidite aguda simples.¹²¹

Celulite orbital ou orbitária

Caracteriza-se pela extensão do edema na região pós-septal. Surge mais como complicação de RS aguda.^{137,138} Apresenta exoftalmia quemose e hiperemia conjuntival¹³⁰ e compromete o tecido adiposo orbital sem formar abscesso. A acuidade visual e a motilidade ocular habitualmente estão preservadas, podendo ocorrer discreta diminuição desta última. Algumas crianças podem ter, inicialmente, perda da acuidade visual para distinguir verde e/ou vermelho.^{126,139,140} São necessários avaliação oftalmológica e TC de urgência. O tratamento deve ser agressivo e imediato.

Abscesso subperiosteal

Quadro clínico com febre elevada (39,5°C ou mais), calafrios, alterações do estado geral, exoftalmia com exoforia, diminuição da motilidade ocular, dor intensa, acuidade visual ainda preservada, ou, em alguns casos, diminuída.¹⁴¹ Leucocitose com desvio para a esquerda.¹⁴¹ A TC revela presença de coleção purulenta na parede medial da órbita, entre a periórbita e o osso orbitário, de localização extracanal; portanto, fora dos músculos oculares.¹¹⁶ Os micro-organismos mais comuns são estreptococos em crianças e anaeróbicos em adultos. Pode ocorrer perda total da visão, principalmente em adultos diabéticos. Abscessos localizados mais superiormente podem complicar com extensão para o lobo frontal.

Abscesso orbital

É uma lesão intraconal, comumente ocasionada como resultado de diagnóstico tardio ou de imunossupressão.¹⁴² O quadro é mais grave com exoftalmia irreduzível, dolorosa, com quemose severa, oftalmoplegia completa e diminuição acentuada da acuidade visual.¹³⁰ A imagem mostra coleção purulenta nas partes moles ao redor do globo ocular. Pode permanecer localizado ou estendendo-se pelo septo orbital, surgindo como massa flutuante na pálpebra. É um quadro grave, podendo levar à amaurose. O comprometimento visual depende da pressão orbitária e da neurite óptica. Pode ocorrer tromboembolia no suprimento vascular do nervo, retina e coróide. Com o aumento da pressão, há oclusão da artéria retiniana que, se perdurar por mais de 90 minutos, leva à degeneração irreversível do nervo óptico e da retina.^{116,118}

A síndrome do ápice orbitário é uma forma localizada de celulite orbitária, na qual ocorrem lesões vasculonervosas do III, IV e VI nervos e do ramo oftálmico do V nervo, que passam pela fissura orbital superior e foramen óptico.^{116,118} Clinicamente, o globo ocular fica imóvel, com pupilas dilatadas, não reagentes à luz, ptose, hipoestesia palpebral, corneana e conjuntival. Quando há lesão concomitante no conteúdo do foramen óptico, percebe-se oftalmoplegia, amaurose, dor ocular intensa e distúrbios sensitivos no território do nervo oftálmico, desde anestesia até neuralgia. Pelo fato do osso posterior da órbita ser mais espesso que o anterior, são raras e, quando presentes, mais comuns em esferoetmoidites.

Trombose do seio cavernoso

Consiste na propagação da infecção ao longo do canal óptico ou por via venosa. Causa cegueira, abolição do reflexo fotomotor, anestesia corneana e paralisia dos nervos III e VI. Surgem febre elevada, alteração do estado geral, prostração, dor retro-orbitária profunda grave, comprometimento bilateral, além de sinais centrais. A fotofobia e rigidez de nuca podem ser confundidas com meningite. A mortalidade oscila em torno de 30%.¹¹⁴

Diagnóstico

O diagnóstico das complicações deve incluir avaliações otorinolaringológica, oftalmológica, neurológica e, se necessário, neurocirúrgica. Os exames de imagem, particularmente a TC com contraste e a ressonância magnética (RM), têm papel importante. A TC de alta resolução é a técnica de escolha quando há suspeita de complicações orbitárias. A RM caracteriza melhor a extensão local da doença ou sua difusão para além das cavidades paranasais e nasais. Uma combinação de TC e RM é útil em casos de difícil diagnóstico.¹⁴³ Usualmente, revelam edema do reto medial, lateralização da periórbita e deslocamento do globo ocular para baixo e lateralmente. Quando mostra obliteração do detalhe do músculo extraocular e o nervo óptico como massa confluyente, tem-se o abscesso orbitário. Também pode apresentar bolhas de ar por bactéria anaeróbica. A acurácia preditiva do diagnóstico clínico é de 82%, e o da TC, de 91%.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

O exame laboratorial geralmente apresenta-se como leu-

cocitose com desvio para a esquerda, e os níveis de PCR elevados estão associados com desfechos mais graves e podem sugerir ou indicar tratamentos mais agressivos na fase inicial.⁷¹

Diagnóstico diferencial

Pacientes com rinossinusite e proptose podem apresentar hematoma subperiosteal orbital, com 13 casos descritos na literatura.¹⁴⁷ As malformações linfáticas orbitais levam à proptose, neuropatia óptica compressiva, perda de visão e celulite. A RM mostra massa intraorbital bem-demarcada com sinal heterogêneo.¹⁴⁸

Normas gerais de tratamento

Na celulite orbitopalpebral ou periorbitária o tratamento é clínico. Exige internação hospitalar, observação criteriosa e antibioticoterapia venosa. Pode-se utilizar clindamicina ou amoxicilina + clavulanato de potássio com metronidazol e/ou, principalmente em crianças, oxacilina + ceftriaxona. A maioria responde bem ao tratamento conservador e não é necessária intervenção cirúrgica.^{115,116,118} Recomenda-se sempre discutir com a Comissão de Infecção Hospitalar local o melhor antibiótico a ser usado.

A presença de abscesso à TC, ou de achados orbitários ou visuais progressivos, ou a não resposta ao antibiótico intravenoso são indicativos de exploração cirúrgica. O controle oftalmológico intensivo é fundamental.¹⁴⁹

Crianças com abscessos subperiosteais medianos e pequenos, sem sinais oculares significativos, podem ser tratadas clinicamente com sucesso. A drenagem cirúrgica é indicada para abscessos não medianos, medianos grandes com perda visual grave e nos casos com resposta insuficiente ao tratamento clínico.¹⁵⁰ Habitualmente, o abscesso subperiosteal mediano que não melhora com tratamento clínico é drenado por via endoscópica, enquanto o abscesso lateral ou intracanal pode requerer um procedimento aberto.¹⁵¹

Existem controvérsias na indicação cirúrgica nos abscessos subperiosteais. Em relação ao tratamento inicial,¹⁴¹ muitos estudos mostram melhora apenas com tratamento clínico em crianças pequenas.^{133,142,152} Para tal, é importante que haja melhora clínica em 24 a 48 horas, ausência de comprometimento visual, volume menor que 0,5 a 1,0 mL em abscesso medialmente localizado, não envolvimento sistêmico e em crianças menores de 4 anos.¹⁵³ Em abscessos subperiosteais em crianças que apresentam achados oculares significativos ou nas quais não se observa melhora após 48 horas de tratamento clínico, em conjunto com volume de abscesso superior a 0,5 mL, comprimento superior a 17 mm e largura maior que 4,5 mm, deve ser considerada a indicação para drenagem cirúrgica.¹⁵⁴

Em geral, a drenagem cirúrgica imediata é indicada nas seguintes situações: abscessos não mediais, perda visual, deterioração clínica e ausência de melhora clínica em 24 a 48 horas.^{114,116,141}

A partir de um diagnóstico de abscesso subperiosteal, no qual não se encontra coleção purulenta após a abertura da lâmina papirácea, deve-se suspeitar de abscesso orbitário e proceder com incisões ao longo do periosteio orbitário para liberar a secreção purulenta da órbita.¹⁵⁵ Alguns autores recomendam sempre o tratamento cirúrgico nos abscessos subperiosteais, com drenagem do abscesso e dos seios en-

volvidos.¹⁴¹ A via endoscópica é sempre mais segura e eficaz, mas acessos externos associados podem ser necessários.

A RS esfenoidal aguda pode causar trombose do seio cavernoso homo ou contralateral. A esfenoidotomia cirúrgica e o tratamento clínico agressivo, realizados precocemente, são os pilares de uma gestão de sucesso desta complicação com risco de morte.¹⁵⁶

Complicações intracranianas

As complicações intracranianas incluem os abscessos extradural, subdural e cerebral, meningite, cerebrite, trombose dos seios cavernosos e sagital superior.^{120,122,123,131,153,154} As mais frequentes são: abscesso subdural (56%), epidural (44%) e cerebral (19%). Complicações intracranianas múltiplas são observadas em 31% dos casos.^{117,122,157} Todas as formas clínicas começam por encefalite, mas à medida que ocorrem necrose e liquefação, desenvolvem uma cápsula formando o abscesso. Apresentam alta incidência de anaeróbicos e de flora mista. Os germes mais encontrados na literatura são *Streptococcus millieri* e *S. anginosus*, *Fusobacterium* sp. e *S. aureus*.^{114,128,158,159} O *Streptococcus anginosus* causa infecções mais sérias, maiores taxas de complicações neurológicas, mais intervenções neurocirúrgicas e mais sequelas nervosas.¹⁶⁰ As culturas polimicrobianas são obtidas em 50% dos casos.¹⁶¹

Meningite

Os seios paranasais relacionados à origem da meningite, em ordem decrescente de frequência, são o esfenoidal, seguido por etmoidal, frontal e maxilar. As manifestações clínicas incluem febre, cefaleia intensa, rigidez de nuca, irritabilidade e distúrbios de comportamento. A TC define e delimita a doença e pode identificar outras complicações. Na punção lombar¹²⁵ verifica-se aumento das proteínas e das células, devendo-se realizar cultura e antibiograma. Está contraindicada na presença de hipertensão intracraniana (HIC) ou abscesso.¹²⁵ O tratamento é clínico, reservando a intervenção no seio para os casos refratários. O índice de mortalidade é em torno de 5%.^{116,118}

Abscesso extradural

Consiste na coleção purulenta entre a dura-máter e a calota craniana. Associa-se, por vezes, à osteomielite frontal. A exteriorização clínica é pobre, com poucos sinais ou nenhum sinal neurológico. Quando presentes, incluem cefaleia persistente, febre e, raramente, alterações de comportamento. O diagnóstico geralmente é tardio pelo não reconhecimento e pela não valorização das alterações clínicas. Habitualmente, quando diagnosticado, já existe HIC com piora da cefaleia, vômitos e distúrbios do comportamento.^{116,118}

Abscesso subdural

Caracteriza-se pela presença de coleção purulenta entre a dura-máter e a pia-aracnoide. O paciente apresenta cefaleia intensa, febre e diminuição do nível de consciência. A TC mostra imagem decrescente, não ultrapassando a linha média, diferenciando, assim, do abscesso extra-

dural. O tratamento cirúrgico é realizado a critério do neurocirurgião.^{116,118}

Abscesso cerebral

A incidência dos casos de origem sinusal varia muito, desde 3% a 11%, até 66%. A localização no lobo frontal é a mais frequente. Sintomas focais e aumento da pressão intracraniana surgem tardiamente, com queda do estado geral, coma e paralisia de nervos cranianos. O lobo frontal é uma zona de silêncio clínico, propiciando sintomas inconstantes. Pode aparecer febre, HIC, crise convulsiva, problemas de vigília, coma, déficit motor, distúrbios sensoriais e alteração da visão.

O estudo por imagem mostra lesão arredondada com centro hipodenso e realce periférico inicialmente irregular e mais preciso à medida que a porção necrosada progride. Pode ser multilocular. A punção lombar está contraindicada pelo risco de causar descompressão e herniação do tronco cerebral. O tratamento inicial na fase de cerebrite é baseado em antibioticoterapia, mesmo que empírica. Uma vez formado o abscesso, a drenagem cirúrgica é indicada através de punção ou craniotomia,^{159,162,163} associada à drenagem concomitante dos seios paranasais.¹⁶² Esta última, isolada, não substitui a drenagem intracraniana.¹⁵⁷ Deve-se manter o antibiótico por quatro a oito semanas.¹²⁸ Pode ser usado esquema com cefalosporina de terceira geração associada ao metronidazol, manitol, à hiperventilação e dexametasona, com ou sem anticonvulsivantes,¹²⁸ ou outro similar.

Complicações ósseas

Consistem na extensão do processo infeccioso ao osso, eventualmente envolvendo cérebro e sistema nervoso. As localizações das infecções sinusais mais comuns são frontal e maxilar.¹ Na região frontal, ocorre onde se tem a camada óssea esponjosa, diploica, com rica rede vascular, como as veias diploicas, entre as tábuas externa e interna. Essas veias não têm válvulas, possibilitando o livre trânsito entre os espaços da mucosa sinusal e o crânio.¹ Séries de pacientes com complicações demonstraram que as osteomielites corresponderam a 9%¹⁴⁶ e 32% dos casos.¹⁶⁴ A forma clínica peculiar da osteomielite frontal localizada pode ser focal ou circunscrita, muitas vezes com progressão para a fistulização cutânea. A forma frontal difusa ou disseminada é caracterizada pela tromboflebite das veias diploicas, progride para o osso frontal e para a cavidade craniana, levando à necrose avascular, ao sequestro ósseo e à expansão para a infecção subperiosteal. É mais comum em jovens com diploe extenso, pneumatizado e vascularizado, aumentando o risco de infecção.¹⁶⁵ Nota-se um tumor amolecido, flutuante, sem sinais flogísticos, denominado tumor de Pott.¹¹⁸ Corresponde a um abscesso subperiosteal do osso frontal associado à osteomielite subjacente.^{117,166} Radiologicamente, apresenta três fases: 1) condensação com apagamento da trama óssea; 2) rarefação, na qual se tem necrose óssea; e 3) descalcificação ou ausência de tecido ósseo em áreas irregulares, entremeadas por ilhotas de calcificação e zonas de sequestro ósseo. A TC confirma o diagnóstico. A cintilografia com tecnécio-99 para o diagnóstico e com gálio-67 para o acompanhamento da cura são úteis, mas não

imprescindíveis.¹⁶⁵ O tratamento consiste na administração de clindamicina e drenagem do abscesso por acesso coronal, com reconstrução.

A osteomielite do seio maxilar é quase sempre uma complicação de infecção odontogênica, mais frequente em lactentes.

Complicações atípicas das rinossinusites

Na literatura, há relatos de casos com complicações pouco usuais, como: abscesso de glândula lacrimal;¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ hematoma orbital;¹⁴⁷ abscesso de septo nasal;¹⁷⁰ perfuração de septo nasal;¹⁷¹ fistula frontocutânea;¹⁷² osteomielite clival com paralisia do sexto nervo;¹⁷³ acidente isquêmico agudo;¹⁷⁴ e septicemia.¹⁷⁵ Também foram observados casos de crianças com sequelas orbitárias após cirurgia de implante coclear.^{176,177} Em um dos estudos, 14% dos pacientes apresentavam evidências de rinossinusite. As hipóteses mais prováveis foram: posição do paciente durante cirurgia, duração da cirurgia ou trauma menor da lâmina papirácea durante a brocagem da mastoide.¹⁷⁷

Rinossinusite crônica

Definição e epidemiologia

A RSC (rinossinusite crônica) é uma doença inflamatória da mucosa nasossinusal que persiste por pelo menos 12 semanas. Em casos específicos, acometimento sinusal exclusivo pode ser observado, como ocorre na sinusite odontogênica ou na bola fúngica.

A RSC ainda pode ser dividida fenotipicamente em duas principais entidades: a RSC sem polipose nasossinusal (RSCsPNS) e a RSC com polipose nasossinusal (RSCcPNS). Atualmente, existem evidências que sugerem que essas duas entidades apresentam mecanismos fisiopatogênicos distintos.

A RSC é uma doença comum na população, e as pesquisas sobre dados epidemiológicos são importantes para avaliar sua distribuição, analisar seus fatores de risco e promover políticas de saúde pública. Entretanto, esses dados são escassos na literatura. Além disso, as diferentes definições e a heterogeneidade das metodologias utilizadas nas pesquisas e, conseqüentemente, nos resultados obtidos, dificultam a comparação dos dados.

Esta doença acarreta alto custo direto em saúde pública, que engloba consultas médicas, exames complementares e radiológicos, internações hospitalares, cirurgias e tratamento medicamentoso. Além disso, há custos indiretos, como diminuição da produtividade no trabalho e absenteísmo.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ Nos Estados Unidos o gasto estimado com esses pacientes é de US\$ 8,6 bilhões por ano.¹⁸² Desses, US\$ 150 milhões são gastos com uso de antibióticos.¹⁸³ Além disso, os questionários de qualidade de vida global e doença-específico evidenciam grande impacto da RSC na qualidade de vida dos pacientes.¹⁸⁴⁻¹⁸⁷

Em 2007 foi publicado o European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS),¹⁸⁸ sendo introduzida uma definição de RSC para fins epidemiológicos, caracterizada pela presença de dois ou mais sintomas por mais de 12 semanas, dos quais um deles deveria ser obrigatoriamente

um dos dois primeiros: a) obstrução/congestão nasal; b) rinorreia (anterior ou posterior); c) dor/pressão facial; d) redução ou perda de olfato, sem necessidade de exame complementar (endoscopia nasal ou exame de imagem).

Nos Estados Unidos, o estudo anual realizado pelo Centro Nacional de Estatísticas em Saúde (do inglês, National Center for Health Statistics - NCHS) por meio de inquéritos populacionais domiciliares determinou a prevalência do diagnóstico médico autorreferido de rinossinusite em 13% da população adulta em 2010, e taxa de resposta de 60,8%. Contudo, não houve distinção entre RSA e RSC no estudo, pois o critério que definiu a RSC naquele questionário foi a resposta afirmativa à questão: “Nos últimos 12 meses, você teve sinusite diagnosticada por um médico ou profissional de saúde?”¹⁸⁹ Entretanto, essa prevalência é utilizada na maioria dos estudos publicados referindo-se à RSC.

No Canadá realizou-se um estudo epidemiológico com desenho de amostragem complexo, com taxa de resposta nacional de 82%, obtido por meio de entrevistas por telefone com indivíduos de 12 anos ou mais que apresentavam sintomas de doenças crônicas por mais de seis meses.¹⁹⁰ Foram considerados portadores de RSC os entrevistados que responderam afirmativamente à seguinte pergunta: “Você tem sinusite diagnosticada por um profissional de saúde?” Nesse estudo, a prevalência de rinossinusite autorreferida foi de 5%.¹⁹⁰

Na Coreia do Sul foi realizada uma pesquisa por amostragem complexa por conglomerados e múltiplos estágios de abrangência nacional. Uma equipe médica com um otorrinolaringologista visitou domicílios e realizou entrevistas com participantes de 12 anos ou mais. O diagnóstico de RSC foi definido pela resposta positiva aos sintomas de obstrução nasal e rinorreia por mais de três meses e, ao mesmo tempo, pelo exame endoscópico com achados de pólipos ou secreção no meato médio. A prevalência estimada de RSC na Coreia do Sul foi de 6,95%.¹⁹¹

Hastan et al. (2011)¹⁹² publicaram parte dos resultados do estudo multicêntrico europeu GA2LEN (do inglês, Global Allergy and Asthma Network of Excellence), relativa à investigação da epidemiologia da RSC. Um questionário foi enviado pelos correios para uma amostra randomizada de adultos entre 15 e 75 anos em 19 centros da Europa, abrangendo 12 países, sendo utilizado como critério diagnóstico a definição epidemiológica publicada no EP3OS 2007.¹⁸⁸ A prevalência estimada de RSC na Europa foi de 10,9% (6,9% a 27,1%), porém a taxa de resposta total foi de 48%, com grande variação entre os centros (23,2% a 80,3%).²¹³ Tomassen et al. (2010)¹⁹³ relataram a consistência e validade do critério epidemiológico de RSC definido pelo EP3OS 2007,¹⁸⁸ utilizando dados do inquérito europeu GA2LEN.

Pilan et al. (2012),¹⁹⁴ em recente estudo na cidade de São Paulo, com desenho de amostragem complexo incorporando estratificação e múltiplos estágios de seleção para obtenção de amostra representativa da população, utilizaram a definição epidemiológica de RSC preconizada pelo EP3OS 2007.¹⁸⁸ O questionário envolvendo essa definição foi aplicado por meio de entrevistas domiciliares com 2.006 indivíduos, de 12 anos ou mais, com prevalência de RSC em 5,51% deles, e alta taxa de resposta de 87,8%.¹⁹⁴ Não foi encontrada diferença estatisticamente

significativa na prevalência segundo o sexo. Nesse mesmo estudo houve maior prevalência de RSC em pacientes que apresentavam asma e rinite. No entanto, não houve associação significativa com tabagismo. Para fins de comparação com a metodologia utilizada na pesquisa de Pleis et al. (2009),¹⁸⁹ foi inserida a mesma questão: “Nos últimos 12 meses, você teve sinusite diagnosticada por um médico?” A prevalência de rinosinusite autorreferida diagnosticada por um médico (sem distinção se aguda ou crônica) foi de 16,55%.

Fisiopatogenia

Microbiologia

Em contraste à etiopatogenia das RSAB, que envolve um *continuum* de alterações promovidas por uma infecção viral seguido de superinfecção bacteriana, o papel de agentes microbianos na fisiopatogenia das RSC ainda não está totalmente elucidado.

Nenhum agente microbiano isoladamente é capaz de justificar a diversidade e a heterogeneidade dos processos fisiopatogênicos envolvidos na RSC, de modo que uma teoria microbiana nem sempre é aplicável a todos os pacientes. Grandes avanços têm sido obtidos na última década, com estudos explorando novas interações entre o hospedeiro e o meio ambiente na gênese da inflamação crônica, abrindo perspectivas para novas terapêuticas.

Participação viral

Atualmente, existe pouca investigação a respeito da participação viral na fisiopatogenia das RSC. Apesar da alta frequência de infecções agudas do trato aéreo superior, ainda não está bem-esclarecido se os vírus atuam como fonte de estimulação crônica ou se deflagram o processo inflamatório inicial. Por terem a capacidade de se incorporar ao DNA do hospedeiro sob a forma epissomal, os vírus podem persistir cronicamente na mucosa respiratória. Estudos recentes de detecção genômica viral têm demonstrado desde ausência¹⁹⁵ até significativas taxas de detecção dos principais vírus respiratórios, especialmente rinovírus¹⁹⁶ e metapneumovírus.¹⁹⁷ No entanto, ainda não há evidências se esses vírus são protagonistas de uma infecção latente sem efeitos citopáticos para o hospedeiro ou se estão ativos produzindo antígenos e se replicando.

Participação fúngica

Dentre as diferentes classificações de processos inflamatórios nasossinusais crônicos envolvendo a etiologia fúngica, é incontestável que, em algumas condições, como na bola fúngica e nas formas crônicas invasivas, o papel do fungo é central.^{198,199} No entanto, a participação do fungo nas formas de RSC idiopáticas ou sem causa aparente é ainda tema de muita controvérsia.

A teoria da etiologia fúngica para as RSC²⁰⁰ trouxe grande expectativa ao tentar relacionar a alta positividade de detecção de fungos em pacientes com RSC, associada a

elevado número de eosinófilos no tecido e nas secreções. Diversos estudos *in vitro* demonstraram que a estimulação de linfócitos por antígenos fúngicos foram capazes de produzir maiores quantidades de interleucina-5 (IL-5), IL-13 e interferon-gama (INF-gama)²⁰¹ e estimular a degranulação eosinofílica.^{202,203} No entanto, outros investigadores não conseguiram reproduzir tais achados ou até mesmo encontraram resultados divergentes.²⁰⁴⁻²⁰⁶

A tentativa de se comprovar a teoria fúngica por meio de ensaios clínicos com antifúngicos tópicos e sistêmicos também não revelou resultados animadores. Os estudos controlados não têm apresentado a eficácia dos antifúngicos orais²⁰⁷ e tópicos para o tratamento da RSC.²⁰⁸⁻²¹³

Não se pode ignorar que a onipresença de elementos fúngicos poderia atuar como constante estimulador de receptores da imunidade inata e que, por sua vez, poderiam levar à estimulação de respostas inflamatórias específicas.^{214,215} Em virtude do conjunto das atuais evidências, os fungos não parecem ter participação universal nas RSC, mas em determinados pacientes poderiam exercer papel modulador na doença.²¹⁶

Participação bacteriana

Estudos envolvendo técnicas convencionais de crescimento e identificação bacteriana têm sido amplamente realizados em pacientes com RSC. A maioria das casuísticas nacionais,^{217,218} assim como as internacionais,²¹⁹⁻²²² encontraram maior prevalência de *S. aureus*, bactérias gram-negativas e anaeróbios em comparação a pacientes-controle, ou mesmo com RSA. No entanto, a identificação de bactérias pelo método tradicional, por meio de cultura *in vitro*, apresenta algumas limitações de sensibilidade e especificidade. Em geral, o método convencional demonstra positividade apenas para germes dominantes ou favoráveis àquele meio de crescimento, representando apenas o sítio da coleta (meato médio, cavidade nasal ou seio paranasal), com risco de contaminação de outras regiões (como a nasofaringe e o vestibulo nasal), ou não permite a diferenciação de micróbios colonizadores dos germes patogênicos (como, por exemplo, *S. epidermidis*).

A fim de contornar tais limitações de interpretação da flora em indivíduos com RSC, outras técnicas mais sensíveis e específicas têm sido utilizadas para a caracterização da flora nasossinusal em indivíduos saudáveis e com RSC. Estudos recentes utilizando técnicas moleculares demonstram alta prevalência de bactérias, com predominância de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e bactérias anaeróbias, caracteristicamente polimicrobianas.²²³⁻²²⁵ Esses estudos têm demonstrado que indivíduos com RSC apresentam a mesma carga bacteriana que os saudáveis, porém com menor diversidade da flora, indicando possível distúrbio da microbiota.²²⁶ Estudos mais amplos de análise do microbioma humano ainda são necessários para avaliar a importância da quantidade e biodiversidade dessas bactérias em indivíduos doentes e saudáveis, considerando que as características genéticas, geográficas e ambientais podem influenciar a microbiota nos diferentes quadros de saúde.

Baseados em estudos de microbiologia convencional e alguns moleculares, observou-se que o *S. aureus* tem sido o principal agente bacteriano encontrado em pacientes odontais com RSC, tanto em condições pré como pós-opera-

tória,²²⁷ e com menor prevalência na população chinesa,²²⁸ sendo identificado com maior frequência em pacientes com polipose nasossinusal extensa do que em indivíduos-controle ou mesmo com RSCsPN.²²⁹

Uma característica peculiar do *S. aureus* é a capacidade de produzir exotoxinas com propriedades de superantígenos. Há evidências de que os superantígenos estafilocócicos podem participar da fisiopatogenia das RSC, especialmente em RSCcPN com indução de IgE policlonal específica e estimulação de mastócitos,²³⁰ aumentos de IL-4, IL-5, eosinófilos e proteína catiônica eosinofílica²³¹⁻²³⁴ e associação com asma grave.^{230,235-238} No entanto, a simples presença de *S. aureus* produtor de enterotoxina na cavidade nasal não é suficiente para produzir reação inflamatória crônica e formação de pólipos.²³⁹ Acredita-se que a ação primordial dos superantígenos seja a de modular a inflamação nas vias aéreas superiores, dependendo das reações particulares de cada indivíduo.²⁴⁰

Outra forma bacteriana que tem sido demonstrada em RSC são os biofilmes bacterianos. Apesar da grande variabilidade na prevalência de biofilmes nos diferentes estudos, provavelmente devido às diferentes técnicas utilizadas, estima-se que pelo menos 25% dos casos estejam associados à sua presença.^{241,242}

De maneira geral, pacientes com RSC apresentam taxas significativamente mais elevadas de biofilme em relação aos indivíduos saudáveis. Contudo, da mesma forma que as bactérias planctônicas, não se sabe qual o real papel dos biofilmes na fisiopatogenia da RSC, não sendo possível determinar se a colonização dos biofilmes seria a causa ou a consequência da reação inflamatória crônica.²⁴³

Além do possível envolvimento de múltiplas espécies bacterianas nos biofilmes, também têm sido encontrados nichos de colonização simultânea de fungos e bactérias.²⁴⁴

A presença de determinadas espécies bacterianas nos biofilmes pode influenciar de modo distinto a evolução de pacientes submetidos a tratamento cirúrgico. Os *S. aureus* e a *P. aeruginosa* estão associados a pior evolução pós-operatória ou a maior número de cirurgias revisionais.²⁴⁵⁻²⁴⁹ Por outro lado, pacientes que apresentam biofilmes com *H. influenzae* ou *S. epidermidis* têm melhor prognóstico pós-operatório.²⁴⁷

Em termos de mecanismos patogênicos, dois estudos independentes, utilizando diferentes métodos de detecção em diferentes populações, mostraram resultados opostos de polarização da resposta inflamatória, seja para Th1 (neutrófilo, INF-gama, MIP-1 - *macrophage inflammatory protein-1*, G-CSF - *granulocyte colony stimulator factor*)²⁵⁰ ou Th2 (IL-4, IL-5, ECP - *eosinophil cationic protein*)²⁵¹ nos pacientes com biofilme. Estudos recentes revelaram que a presença de biofilmes está associada com maior positividade de expressão de receptores de TNF (*tumor necrosis factor*) dos tipos I e II e aumento de plasmócitos e de marcadores eosinofílicos, tanto em RSCcPN como em RSCsPN.²⁵²

Na RSCcPN, a presença de biofilmes modifica o padrão de células apresentadoras de antígenos na camada subepitelial, com possível mudança no modo de estimulação de respostas adaptativas e consequente produção de mediadores inflamatórios específicos.²⁵³ Finalmente, a presença de biofilmes bacterianos em RSC está associada à maior expressão de TLR-2 (*toll-like receptor-4*) e NF-kB (*nuclear factor kB*), mas não de TLR-4, possivelmente com ativação da imunidade inata de modo distinto em relação às RSC sem biofilme.²⁵⁴

Além das formas bacterianas que colonizam a superfície da mucosa nasossinusal, bactérias intracelulares também têm sido identificadas, de modo viável, na mucosa respiratória de pacientes com RSC, especialmente o *S. aureus*.^{255,256}

A presença de bactérias intracelulares viáveis poderia justificar outra forma de persistência bacteriana na mucosa respiratória, especialmente nas crônicas e recorrentes. Apesar de não serem conhecidos os mecanismos que levam à internalização e sobrevivência de *S. aureus* intracelularmente, curiosamente os nichos de microcolonização intracelular estão associados a menor desencadeamento inflamatório adjacente, com redução do recrutamento de linfócitos T e eosinófilos ao redor.²⁵⁷ Ainda, Tan et al. (2012)²⁵⁸ demonstraram significativa correlação entre a presença de *S. aureus* intracelular com a de biofilmes bacterianos na superfície da mucosa de indivíduos com RSC, relatando que tanto a persistência intracelular quanto a aderência das formas bacterianas na superfície podem contribuir para a manutenção do processo inflamatório crônico. Outro fato relevante é que o tipo da cepa de *S. aureus* também pode determinar as consequências sobre o hospedeiro. Assim, a capacidade de formação de biofilmes na superfície, a internalização em células específicas e a produção de determinadas citocinas pró e anti-inflamatórias também dependem das características morfofuncionais da bactéria.²⁵⁹

A grande diversidade da microbiota nasossinusal, seja na forma de bactérias planctônicas, biofilmes ou mesmo formas intracelulares, assim como as inúmeras possibilidades de interação com mecanismos de imunidade inata e adaptativa do hospedeiro, provavelmente devem atuar como importantes fatores da inflamação tecidual nas RSC, seja como desencadeador, modulador ou mesmo mantenedor da inflamação crônica nasossinusal.

Mecanismos inflamatórios

Apesar de semelhantes nos sintomas, a RSCsPN e a RSCcPN são diferentes em nível celular e molecular. Existe crescente evidência científica de que a diferenciação apenas fenotípica da RSC é insuficiente, fazendo-se necessária a diferenciação entre os vários tipos de RSC baseada no endotipo da doença, ou seja, nos marcadores celulares e moleculares.²⁶⁰ Isso seria vantajoso não apenas para prever o prognóstico do paciente mais especificamente, mas também para o desenvolvimento de novas terapias, prescritas de acordo com o endotipo da RSC.

Histologicamente, a RSCsPN é caracterizada por infiltrado neutrofílico, aumento de fibrose e de depósito de colágeno no estroma. A membrana basal apresenta-se pouco espessada e não há depósito de pseudocistos.²⁶¹ Já a RSCcPN é caracterizada por extenso infiltrado leucocitário (em 80% dos casos, eosinofílicos) associado à franca presença de pseudocistos com acúmulo de albumina e edema, associado à diminuição de colágeno no estroma. A membrana basal encontra-se espessada e há alteração histológica significativa no epitélio.²⁶¹

As teorias mais recentes indicam que há distúrbio na interação entre imunidade inata e adaptativa em ambos os casos. A imunidade adaptativa é mais recente filogeneticamente, orquestrada essencialmente pelos linfócitos. Esse sistema depende da prévia exposição do indivíduo a esse antígeno.¹

A imunidade inata é mais antiga filogeneticamente, e reconhece imediatamente (sem exposição prévia) o que não

pertence ao organismo. Um exemplo seria um vírus DNA de fita simples, por não ser característico do ser humano, no qual a imunidade inata é ativada imediatamente. Acreditava-se que esse sistema fosse extremamente rudimentar, mas, na atualidade, sabe-se que ele é extremamente complexo e que interage de forma dinâmica com a imunidade adaptativa.

Assim, de maneira simplista, sugere-se que a RSC exista porque há lesão irreparável do epitélio e ativação da imunidade inata. Esta é responsável por acionar, por fim, a imunidade adaptativa do indivíduo.²⁶² Nesse sentido, a principal célula iniciadora desse processo é a epitelial.

O epitélio nasal é importante não apenas como barreira mecânica contra os diferentes patógenos e estímulos, mas por atuar ativamente nos processos imunológicos inatos e adaptativos.^{263,264} Em condições ideais, o epitélio é capaz de destruir essas partículas sem que o sistema adaptativo seja ativado.²⁶⁵ Dessa forma, a lesão epitelial é essencial para o processo inflamatório crônico.

Nessa condição de lesão epitelial, os PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*) ligam-se aos receptores PRRs (*pattern recognition receptors*), presentes na membrana celular e no citoplasma das células epiteliais. Esses PRRs são ativados pela presença de patógenos, antígenos, células necróticas, entre outros. Os PRRs mais conhecidos atualmente são os TLR (*toll-like receptor*) e os NLR (NOD-LR - *nucleotide-binding and oligomerization domain like receptors*). Os TLRs são os mais estudados em epitélio nasal. Existem, sabidamente, mais de 10 TLRs, e cada um deles é específico para um patógeno. Como exemplo, enquanto o TLR2 liga-se a bactérias gram-positivas e alguns fungos, o TLR3 liga-se predominantemente a vírus, e o TLR4 a bactérias gram-negativas.

Uma vez ligados aos PAMPs, os TLR induzem a secreção de proteínas no muco nasal (a exemplo de lisozimas e lactoferrina),²⁶⁰ citocinas e quimiocinas.²⁶⁶ As citocinas são moléculas que promovem o padrão inflamatório; já as quimiocinas são responsáveis pelo recrutamento de células inflamatórias em direção ao tecido lesado.

Alguns estudos mostram diminuição de secreção dessas moléculas de defesa contra patógenos (defensina, lisozima, lactoferrina, S100A7)²⁶⁶⁻²⁶⁸ nos pacientes com RSC, o que compromete a função de barreira imunológica do epitélio. Além disso, a expressão de *tight junctions* (TJs) também se apresenta diminuída no pólipos nasal.²⁶⁹ As TJs são moléculas que unem as células epiteliais umas às outras, controlam a permeabilidade epitelial para o afluxo de substâncias ou permissividade de células inflamatórias, além de impedirem a entrada de partículas externas.²⁶⁰ A diminuição da expressão dessas moléculas demonstra a fragilidade do epitélio, especificamente do pólipos nasal. Tanto o IFN-gama, citocina típica do padrão Th1, quanto a IL-4, citocina típica do padrão Th2, conseguem aumentar a permeabilidade epitelial por diminuírem as TJs.²⁷⁰

Existem relatos de alterações da expressão dos TLR; enquanto a RSCsPN apresenta aumento da expressão de TLR2 e TLR4, os pólipos nasais apresentam diminuição da expressão de TLR2 e TLR9.^{263,271-273} Essas alterações foram especialmente observadas em pacientes com recorrência precoce da RSCsPN,²⁷² sugerindo a importância da imunidade inata na fisiopatogenia da RSC.

Uma vez ligado à partícula específica, o TLR ativa sua cascata inflamatória. Essencialmente, essa cascata ocorre pela

via canônica (via MyD88 - *myeloid differentiation primary response-88*) ou alternativa (via TRIF - *TIR domain containing adapter inducing interferon- β*). Ambas as vias ativam os fatores de transcrição, moléculas que apresentam capacidade de entrar no núcleo das células e de se ligar diretamente ao DNA, induzindo ou reprimindo a transcrição gênica de algumas moléculas, em especial das citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão. A diferença entre as duas vias é que a alternativa induz a produção de IFNs (interferons), o que aciona a resposta inflamatória adaptativa do tipo Th1.²⁷⁴⁻²⁷⁶ Já a via MyD88 aciona os fatores de transcrição NF- κ B (*nuclear factor κ B*),^{274,277} MAPK (*mitogen activated protein kinase*) e STAT-3 (*signal transducer and activator of transcription-3*),²⁶⁰ que amplificam a resposta imune adaptativa em alguns casos com padrão predominantemente Th1 e, em outros, Th2.

De fato, o NF- κ B é um fator de transcrição que tem sua expressão aumentada em pacientes com RSCsPN.^{278,279} Esse fator é especialmente importante não apenas por seu extenso poder pró-inflamatório, induzindo a produção de várias citocinas, como IL-1 β (*interleukin-1 β*), TNF- α (*tumoral necrosis factor- α*), IFN-gama, eotaxina, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*),^{278,280} mas também pelo fato de poder inibir diretamente a ação do corticosteroide na célula, por impedir a ligação do seu receptor (GR - *glucocorticoid receptor*) ao DNA da célula.^{278,280} Um estudo prospectivo²⁸¹ demonstrou que o aumento de expressão de NF- κ B esteve relacionado à recidiva mais precoce de RSCsPN. As próprias células epiteliais direcionam o padrão de resposta inflamatória: exemplos são as citocinas IL-33, IL-25 e TSLP (*thymic stromal lymphoprotein*), que induzem a polarização das células dendríticas e dos linfócitos T para o padrão Th2 e, conseqüentemente, a eosinofilia no tecido.^{263,266,282,283} A expressão de IL-33 se encontra aumentada na RSC, tem relação direta com o grau de eosinofilia no tecido²⁸² e está ainda mais presente nos casos não responsivos ao tratamento.²⁸⁴ As IL-25 e TSLP induzem a expansão de linfócitos Th2, independentemente da resposta adaptativa.^{285,286} A TSLP é especialmente importante na interface entre as células epiteliais e dendríticas,²⁸² ativando-as e, finalmente, polarizando as células T para o padrão Th2. A IL-6 é uma citocina essencial para a transição entre essa fase e a ativação da imunidade adaptativa (fig. 3).²⁶⁶

Diversas células da mucosa nasal produzem quimiocinas para atrair as células inflamatórias e moléculas de adesão, que facilitam a permeabilidade vascular para o influxo dessas células. Em conjunto, elas aumentam o influxo de células inflamatórias para o sítio. Exemplos de quimiocinas são as RANTES (*regulated on activation, normal T cell expressed and secreted*) e eotaxinas, que recrutam especialmente eosinófilos e estão aumentados na RSCsPN,^{264,278,287-289} enquanto a IL-8 recruta neutrófilos e está especialmente amplificada na RSC, com ou sem PN.²⁹⁰ Em relação às moléculas de adesão ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*) e VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule 1*), os resultados são controversos na literatura; alguns estudos não demonstram aumento de expressão de ICAM-1.²⁸⁸ No entanto, essa expressão esteve relacionada à pior resposta ao corticosteroide nos pacientes com RSCsPN.²⁹¹ Nos pacientes com RSCsPN, o padrão inflamatório é quase exclusivamente neutrofílico, mediado por Th1,²⁶³ com aumento de IFN- γ , IL-12 e TNF- α (fig. 4).^{283,292}

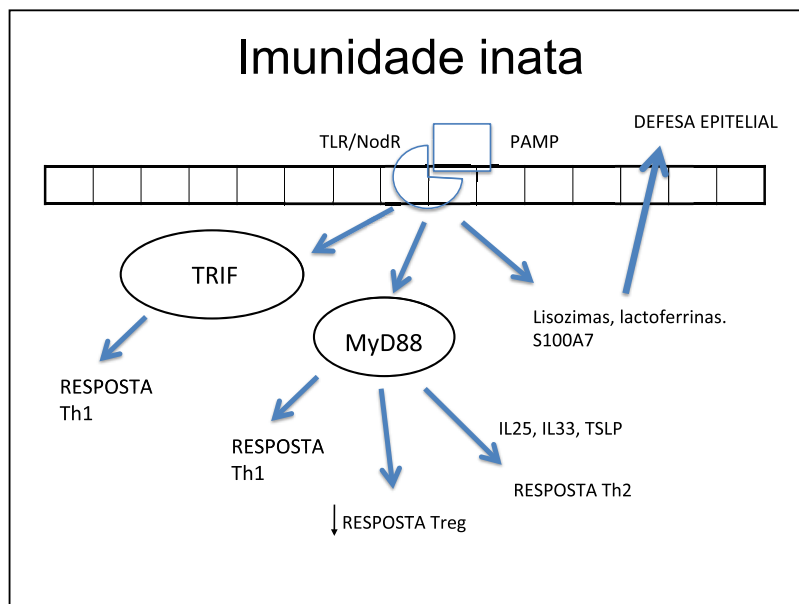


Figura 3 Ilustração da participação da imunidade inata na fisiopatogênese da RSC: uma vez que os receptores *toll-like* (TLR) ou *nod-like* (NLR) ligam-se ao PAMP, ocorre estímulo de produção de citocinas Th1 e Th2, além de diminuição de citocinas Treg, por duas vias: MyD88 e TRIF. Além disso, são produzidas lactoferrinas e lisozimas.

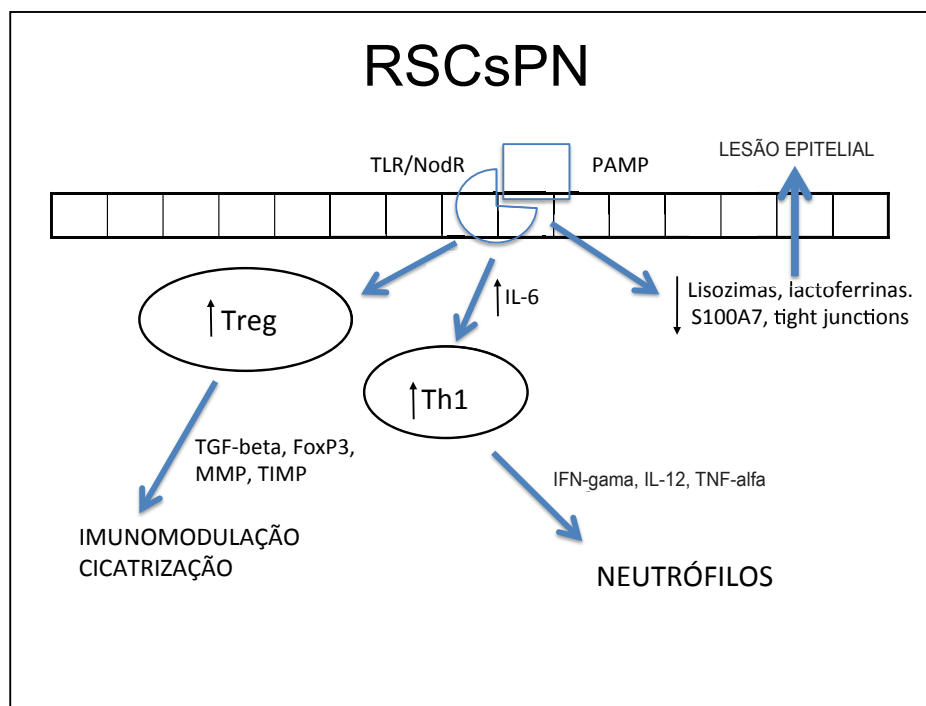


Figura 4 Resposta específica para a RSCsPN. Após estímulo de imunidade inata, na presença de altas concentrações de IL-6, ocorre resposta adaptativa polarizada para Th1, com aumento de Treg associada. Isso resulta em uma resposta neutrofílica e em um processo inflamatório modulado.

Já na RSCcPN, há um padrão predominantemente misto inflamatório Th1/Th2^{287,290} nas populações europeia e americana, mas com franco predomínio Th2, aumento expressivo de expressão de IL-5, além de outras citocinas, como IL-4, e IL-13 e do fator de transcrição GATA-3 (fig. 5).^{1,4,282,283,289,292} A IL-5 tem especial importância na RSC-

cPN porque é altamente produzida por eosinófilos, e sua principal função é induzir eosinofilia tecidual, pelo aumento de influxo dessas células e por diminuir a apoptose das mesmas.^{283,287,290,293} Além disso, a IL-5 está associada a maior risco de asma e outras comorbidades²⁹³ e pior prognóstico pós-operatório.²⁹³ Os eosinófilos induzem lesão tecidual,

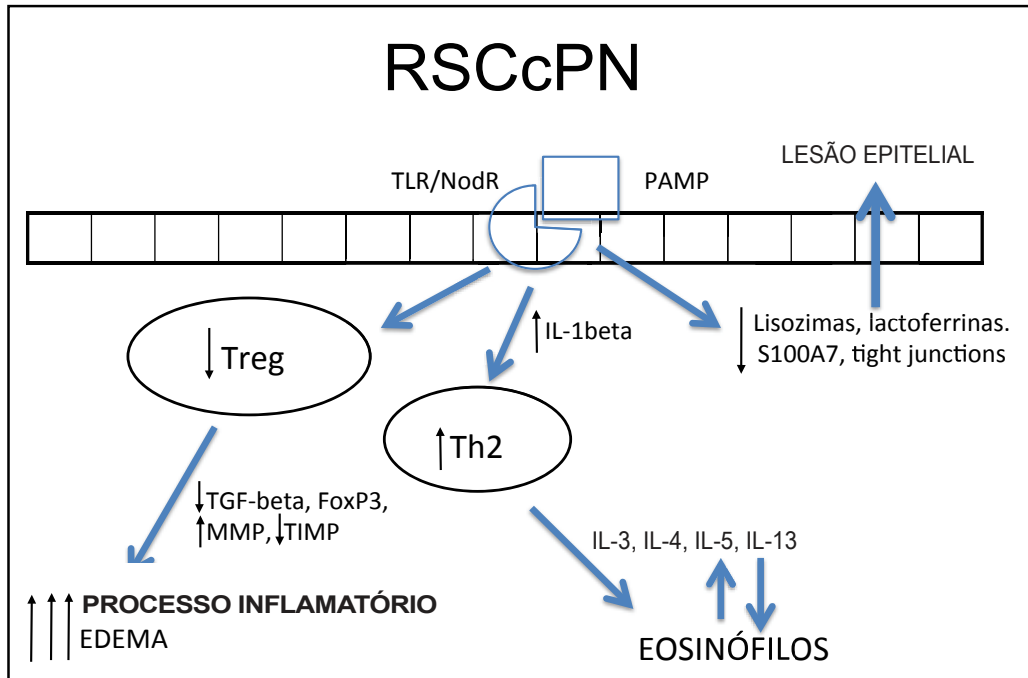


Figura 5 Resposta específica para a RSCcPN. Após estímulo de imunidade inata ocorre resposta adaptativa polarizada para Th2 e diminuição de resposta Treg. Como resultado, a resposta é predominantemente eosinofílica e exacerbada, resultando em edema.

edema e vasodilatação intensa, por produzirem proteínas como ECP (proteína catiônica eosinofílica)^{283,290,292,294,295} e LT (leucotrienos),²⁹⁶ além da produção de colágeno e espessamento de membrana basal no tecido.²⁹⁷ Esse padrão inflamatório é especialmente encontrado em pacientes que apresentem doença respiratória exacerbada pela exposição ao ácido acetilsalicílico (DREA - associação de RSCcPN, asma e intolerância à aspirina).²⁶³

Em contrapartida, os pólipos nasais de pacientes com fibrose cística e os de origem chinesa são predominantemente neutrofílicos,^{263,292} com intenso infiltrado de IL-8, IFN- γ , MPO (*myeloperoxidase*) e IL-1 β . No caso específico da RSCcPN em chineses, sabe-se que há importante envolvimento da resposta mista Th1/Th17, com franco aumento de expressão de IL-17 por esse tecido.^{260,282,283,292,298}

A expressão de IL-1 β está aumentada nos pólipos, tanto eosinofílicos quanto neutrofílicos. Apesar de ser pouco significativa na diferenciação entre padrão Th1 e Th2, essa citocina é uma importante molécula pró-inflamatória, e sua expressão está relacionada a pior resposta ao tratamento com corticosteroide tópico²⁹¹ e pior prognóstico pós-operatório.²⁹³

Apesar da diferença entre padrões inflamatórios de pólipos nasais europeus/americanos e chineses, todos compartilham a deficiência de resposta Treg.^{282,298} Esse é outro padrão de resposta de células T, mas com função de inibir e conter o processo inflamatório. A expressão de Fox-P3, fator de transcrição que é o principal marcador da resposta Treg, está diminuída na RSCcPN.^{282,298,299} Ao contrário do que foi observado na RSCsPN, em que a expressão de Fox-P3 e de TGF- β (*transforming growth factor β*) se mostrou preservada,²⁹² a expressão dessas duas moléculas estava diminuída na RSCcPN.^{282,292,298,299} Acredita-se hoje que essa seja, na

verdade, a grande diferenciação entre as duas doenças, pois enquanto na RSCsPN o padrão inflamatório é mais localizado e contido, graças à manutenção da função Treg, na RSCcPN o padrão inflamatório é difuso e exacerbado.^{261,292}

Além de extremamente importante na contenção do processo inflamatório, o TGF- β também é um dos principais indutores de remodelamento, fase em que se regenera o tecido recentemente lesionado pelo processo inflamatório.^{260,261} Enquanto na RSCsPN o TGF- β está aumentado, na RSCcPN ele está bem diminuído.^{260,261,283,287,289,290,300,301} O TGF- β é essencial para o balanço entre a expressão das MMPs (*matrix metalloproteinases*),^{1,282,292} cuja função essencial é degradar a matriz extracelular do estroma do pólipo, contribuindo, assim, para o edema, e de seu inibidor TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteinases*). As MMPs apresentam-se aumentadas em amostras nasais de pacientes com RSCcPN e RSCsPN,^{260,261,287,292,297,302,303} facilitando o influxo de células inflamatórias. Já o TGF- β , Fox-P3 e os TIMPs encontram-se aumentados na RSCsPN, mas diminuídos na RSCcPN, o que justificaria a diferença de extensão inflamatória da doença.^{260,261,292,302,303} A expressão de MMP-9 ainda guarda relação com a recorrência da RSCcPN, de forma que os pacientes com maior expressão apresentam pior prognóstico.^{261,292,303}

Apesar dos avanços, ainda há novos endotipos a serem conhecidos para a total compreensão da fisiopatogenia da RSC. Esse conhecimento é essencial para a definição de subgrupos mais propensos a uma ou outra terapia. Exemplos disso são o mepolizumabe (anti-IL5) e os macrolídeos, que teriam indicação mais apropriada para pacientes com IL-5 aumentada e para os sem eosinofilia marcante, respectivamente,²⁶⁰ dentro do grupo de pacientes com RSCcPN. O estudo da endotipagem da RSC é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes que as atuais.

Genética na rinosinusite crônica

A genômica analisa as alterações na sequência do DNA (polimorfismos genéticos) de duas maneiras: estudos baseados em hipóteses e estudos livres de hipóteses.^{1,304,305} A maioria dos artigos publicados em RSC são estudos baseados em hipóteses (ou de gene candidato) e investigam mecanismos ou vias já sabidamente alteradas na doença. Poucos polimorfismos são analisados por vez, e o custo da pesquisa é relativamente baixo.^{304,306} Já os estudos livres de hipótese mais conhecidos são os de ligação e os genômicos amplos (GWAS - *genome-wide association studies*).^{304,306-309} O GWAS utiliza chips caros, de alta densidade e capazes de avaliar mais de um milhão de polimorfismos ao mesmo tempo. Uma maneira de baratear o estudo (mas não sem perda de informação genética) é realizar *pools* de DNA de casos e controles utilizando-se apenas um chip para cada grupo, conhecido como *pooling-based GWAS* (pGWAS).^{304,306-309}

Evidências de pesquisa genética em rinosinusite crônica

Embasamento genético para rinosinusite crônica

A ideia inicial de uma base genética para a RSC partiu da existência de agregação familiar. O relato de uma família, na qual foram estudados descendentes de dois irmãos, um com e outro sem RSC, mostrou maior prevalência de RSC no primeiro grupo.³¹⁰ Outros estudos mostraram também agregação familiar,³¹¹⁻³¹⁴ havendo concordância entre prevalência familiar e gravidade da doença,³¹¹ maior chance de história familiar positiva para RSC entre pacientes com RSC³¹⁴ e um relato de gêmeos monozigóticos com RSCcPN, apesar de morarem em regiões distintas.³¹⁵

Genes do sistema HLA

As mutações nos genes dos antígenos leucocitários humanos (HLA) estão bastante associadas a doenças inflamatórias, porém a associação com RSC não está totalmente esclarecida.^{1,304} Foram identificadas alterações nas frequências de vários alelos HLA.³¹⁶⁻³²⁰ Um estudo com mestiços mexicanos com RSCcPN associou o alelo HLA-DRB1*04 à doença,³¹⁹ mas não em uma população turca com RSCcPN, exceto para RSCcPN com asma ou DREA.³¹⁸ Esses achados mostram que este alelo pode estar relacionado a diferentes fenótipos da RSC em diferentes populações.

Gene CFTR

Está situado no cromossomo 7q e suas mutações são causadoras de fibrose cística. É o gene mais relacionado à RSC. Existe correlação entre a homozigose da mutação $\Delta F508$ e a presença de pólipos em fibrose cística (FC) na população brasileira.³²¹ A presença de mutações da FC (mesmo sem FC) é fator de risco para RSC,³²²⁻³²⁴ e pacientes com RSC sem FC têm maior probabilidade de portar mutações no gene CFTR do que os controles. A mais encontrada é a $\Delta F508$, seguida da M470V.³²⁵

Genes da imunidade inata

Estudos do gene candidato com polimorfismos do TLR-2 não encontraram associação entre a RSCcPN e o polimor-

fismo TLR2 R753Q rs5743708;^{326,327} porém, existe associação com os polimorfismos TLR2 rs3804099 e rs380410048. O polimorfismo do gene para o receptor do gosto amargo TAS2R38 parece influenciar na habilidade das células respiratórias em combater infecções, podendo ser um componente desconhecido da imune inata, servindo de sentinela para infecções por *Pseudomonas aeruginosa*.³²⁸ O CD14 é um componente da imunidade inata cujo polimorfismo C-159T em seu gene foi associado à RSCcPN.³²⁹ O óxido nítrico (NO) é uma molécula com função de defesa contra biofilmes bacterianos, produzida pela NO sintase (NOS). Dezesesseis polimorfismos nos genes da NOS1 e de seu ligante foram pesquisados; os polimorfismos rs1483757 e rs9658281 talvez possam exercer efeito protetor contra a RSC.³³⁰ O polimorfismo do tipo microsatélite CCTTT no gene NOS2A foi associado à RSCcPN, quando apresentava 15 ou mais repetições.³³¹

Outros genes envolvendo inflamação, remodelação e metabolismo

O alelo T do polimorfismo C-590T da interleucina (IL)-4, uma importante interleucina Th2, pareceu exercer efeito protetor contra a RSCcPN, porém este mesmo alelo aumenta a expressão de IL-4, ao invés de diminuí-la.³³² O alelo G do polimorfismo G-174C da IL-6 apresentou associação com RSCcPN e asma.^{333,334} O genótipo AA do polimorfismo A-1510C e o genótipo CC do C-1055T foram associados à RSC em pacientes com asma e intolerância à aspirina.³³⁵ A IL-33, outra interleucina associada à resposta Th2, também foi associada à RSCcPN, pelo seu alelo A do polimorfismo rs3939286.³³⁶

O polimorfismo C-1562T no gene da MMP-9 parece estar associado à RSCcPN,³³⁷ apesar de outro estudo só mostrar associação em RSCcPN com asma e intolerância à aspirina.³³⁸ O alelo T do polimorfismo do gene do TGF- β C-509T foi associado à RSC em asmáticos intolerantes à aspirina e esteve relacionado a níveis menores da proteína.³³⁹ Além disso, há associação genética entre os polimorfismos TGF- β C-509T e IL-10 A-1082G, sendo os alelos mutados mais associados à RSC.³⁴⁰

A enzima leucotrieno C4 sintase é crítica na regulação da síntese dos cisteinil-leucotrienos, que estão aumentados em RSCcPN, principalmente na DREA, e o alelo C do polimorfismo rs730012 de seu gene esteve mais associado à RSCcPN.^{341,342}

Estudos livres de hipóteses

O estudo de ligação sobre RSC corrobora o papel do gene CFTR em RSC. O maior pico de ligação foi encontrado na região 7q31.1 a 7q32.1, onde o gene CFTR se localiza.³⁰⁷ Porém, a genotipagem de 38 mutações desse gene não revelou qual o responsável por este sinal.³⁰⁷ Provavelmente, esta falha seja em razão do grande número de mutações diferentes neste gene que não são abordadas pelos exames habituais.

O primeiro estudo de pGWAS utilizou um chip para mais de 550.000 polimorfismos genéticos e mostrou associação com vários genes não relacionados anteriormente com RSC, como: genes de membrana basal e matriz extracelular, como a laminina- $\alpha 2$ (LAMA2) e laminina-B1 (LAMB-1); de função mitocondrial, como a proil-tRNA sintetase (PARS2); e de degradação de lipopolissacarídeos, como a aciloxiacil hidrola-

se (AOAH).³⁰⁸ A associação com AOAH foi confirmada em um estudo de replicação com RSCsPN, mas não para RSCcPN.³⁴³

O segundo estudo de pGWAS foi uma análise secundária dos dados, de acordo com a gravidade da doença. Nessa análise houve associação do alelo G do polimorfismo do gene TP73 (rs3765731) com risco de RSC mais grave.³⁰⁹ Todos esses novos achados implicados nos estudos de pGWAS necessitam replicação e validação funcional dos polimorfismos.

Considerações finais

Alguns pontos devem ser considerados para futuras pesquisas genéticas da RSC. Inicialmente, a importância da fenotipagem adequada para se evitar a mistura de mecanismos fisiopatológicos distintos. Outro foco deve incluir a replicação dos resultados. Além disso, a interação gene-ambiente deve ser analisada; tabaco e poluição são dois fatores ambientais que merecem consideração. O GWAS precisa ser mais bem-explorado na pesquisa da RSC, além de outras técnicas, como a epigenômica e o sequenciamento completo de genomas e exomas. Por fim, há necessidade de se desenvolverem estudos funcionais. Somente assim será possível inferir qual alteração genética realmente interfere ou causa a doença.

Diagnóstico clínico

Diversos exames já foram elaborados para o diagnóstico clínico da RSC, mas na maioria dos pacientes esse diagnóstico baseia-se apenas na presença de sinais e sintomas nasossinusais, com mais de 12 semanas de evolução.^{1,188,344,345} Endoscopia nasossinusal e TC são exames complementares e auxiliam na classificação da doença. Tanto nas formas de RSCcPN como na RSCsPN, os principais sintomas são:

Obstrução nasal^{344,345}

Sintoma extremamente subjetivo. É uma das queixas mais frequentes na prática clínica, acometendo em torno de 83,7% dos pacientes,¹⁹² e mostra-se mais importante em paciente com polipose nasossinusal. Ela é causada por congestão dos vasos sinusoidais, resultando em edema local, seguido de fibrose tecidual e que, posteriormente, só cede com uso de vasoconstrictor. Apesar de ser um sintoma subjetivo, diversos artigos na literatura utilizando a rinomanometria acústica e o *peak flow* nasal inspiratório validaram a obstrução nasal como sintoma importante da RSC.³⁴⁶

Rinorreia

Pode ser anterior ou posterior, e varia de secreção hialina até mucopurulenta, estando presente em 63,6% dos pacientes com RSC. Também pode estar associada à cacosmia, à tosse e ao pigarro. É um sintoma de difícil validação ou quantificação.¹⁹²

Alterações do olfato

Hiposmia ou até anosmia são frequentes, principalmente na RSCcPN, presentes em até 46% dos pacientes.^{192,345} Pode ser causada por processo obstrutivo (polipose), edema e/ou degeneração da mucosa decorrente de processo inflamatório crônico, com presença ou não de pólipos nasais, ou decorrente de intervenções cirúrgicas locais.^{1,188,347} Existem diversos testes com excelentes

níveis de evidências na literatura que comprovam as alterações do olfato em pacientes com RSC.^{1,66}

Dor ou pressão facial

Sintoma de prevalência variável (18% a 80%).¹ Está mais relacionado à RSCcPN, a pacientes com rinite alérgica de difícil controle ou durante os processos de agudização.¹ A cefaleia rinogênica é diagnóstico de exclusão, segundo a Sociedade Internacional de Cefaleia (IHS).¹

Tosse

Na infância, a tosse é um sintoma frequente, geralmente improdutivo, podendo ser a única manifestação presente na RSC. Além dos sintomas habituais, queixas como pigarro, irritação faringo-laríngea, disfonia, halitose, plenitude auricular, adinamia e distúrbios do sono devem ser interrogadas.^{1,188,344,345} Durante a anamnese é importante, além dos sintomas clássicos já descritos, questionar sobre doenças sistêmicas e fatores predisponentes que possam favorecer o desenvolvimento da RSC. Hábitos pessoais como tabagismo, consumo de cocaína, exposição a inalantes tóxicos, tipo de clima da região onde reside e poluição ambiental devem ser investigados.

Exame físico

Rinoscopia anterior (sem e com vasoconstritor) de valor limitado, exceto nos casos de polipose, quando pode ser visualizada pela simples inspeção do vestibulo nasal. Porém, é importante descrever sinais como hipertrofia de conchas nasais inferiores e médias, desvios septais ou degenerações de mucosa. Vale ressaltar que não existem sinais patognomônicos de RSC.^{1,344}

Orofaringoscopia

A presença de secreção mucocataral retropalatal justifica o sintoma de descarga pós-nasal, independentemente da coloração.^{1,344,345}

Exames complementares

Endoscopia nasal

A endoscopia nasal permite visualizar, de forma sistemática, a cavidade nasal (concha inferior, média e superior), o septo nasal, além da rinofaringe e das vias de drenagem, podendo ser realizada com e sem descongestionante tóxico nasal. Também pode ser observada a presença de pólipos, degeneração de mucosa, secreção, crostas, alterações estruturais, cicatrizes e tumores nasais. Pode ser realizada na avaliação inicial ou em intervalos regulares (por exemplo, em 3, 6, 9 e 12 meses) para o auxílio diagnóstico, supervisão do acompanhamento da doença e dos pós-operatórios, bem como na coleta de material para exames auxiliares.^{348,349}

É importante realizar uma avaliação sistemática das cavidades nasais, como análise do septo nasal, das conchas nasais, visualização do meato médio, dos recessos esfeno-etmoidais e da nasofaringe. Também é necessário verificar a presença de crostas, ulcerações, perfurações septais, sinais de sangramento nasal, bem como secreções, e afastar a possibilidade de polipose associada e lesões expansivas. É muito importante o exame endoscópico nos pacientes submetidos à intervenção cirúrgica. A evidência de doença da mucosa após seis meses do ato operatório deve ser considerada como RSC. Outro fator a ser levado em consideração em pacientes com

cirurgia prévia é a recirculação do muco pela não inclusão do óstio natural do seio maxilar na antróstomia.

Fokkens et al. (2012)¹ estabeleceram escore endoscópico para o acompanhamento da RSC (tabela 1).

A pontuação é realizada da seguinte forma:

- Pólipos (0 = ausentes; 1 = somente em meato médio; 2 = saem do meato médio, mas não obstruem completamente a fossa nasal; 3 = obstruem completamente a fossa nasal);
- Edema / Sinéquias / Crostas (0 = ausente; 1 = leve; 2 = severa);
- Descarga nasal (secreção nasal) (0 = ausente; 1 = clara, fluida; 2 = espessa, purulenta).

A endoscopia nasal é um exame de vital importância no auxílio diagnóstico e na supervisão do acompanhamento da doença e do pós-operatório, bem como na coleta de material para exames auxiliares.

Tabela 1 Escore endoscópico para acompanhamento da RSC (Fonte: Adaptado de Fokkens et al., 2012)¹

Característica	Avaliação inicial	Acompanhamento 3/6/12/24 meses
Pólipo - FNE (0,1,2,3)		
Pólipo - FND (0,1,2,3)		
Edema - FNE (0,1,2)		
Edema - FND (0,1,2)		
Descarga nasal - FNE (0,1,2)		
Descarga nasal - FND (0,1,2)		
Pós-operatório		
Sinéquia - FNE (0,1,2)		
Sinéquia - FND (0,1,2)		
Crosta - FNE (0,1,2)		
Crosta - FND (0,1,2)		
Total		

Exames de imagem

A TC é o exame de escolha para a RSC; entretanto, não é o primeiro passo para o diagnóstico, exceto nos casos de sinais e sintomas unilaterais e suspeita de complicação. Existem diversos sistemas de estadiamentos descritos na literatura, porém o mais comumente utilizado é o sistema Lund-Mackay, que estabeleceu o estadiamento com base na opacificação das cavidades paranasais e do complexo ostiomeatal (tabela 2).³⁵⁰

Tabela 2 Estadiamento tomográfico sistema Lund-Mackay. (Fonte: Adaptado de Fokkens et al., 2007)¹⁸⁸

Seios paranasais	Direito	Esquerdo
Maxilar (0, 1 ou 2)		
Etmoide anterior (0, 1 ou 2)		
Etmoide posterior (0, 1 ou 2)		
Esfenoide (0, 1 ou 2)		
Frontal (0, 1 ou 2)		
Complexo ostiomeatal (0* ou 2*)		
<i>Pontos totais para cada lado</i>		

Deve-se ressaltar que anormalidades incidentais são observadas em até 50% das TC de pacientes “normais”.¹⁸⁸ Portanto, o diagnóstico da RSC baseado apenas na TC de forma isolada não é apropriado. A RM é um exame que define melhor os tecidos de partes moles em relação à TC, permitindo diferenciar secreções e tumorações. Assim, é um exame que complementa a TC em pacientes que apresentam suspeição de neoplasia.

Outros exames

Bacterioscopia/cultura da secreção sinusal

Indicada nos casos refratários ao tratamento e quando o material coletado não é contaminado. É realizada por punção do seio maxilar via fossa canina e por meio do endoscópio com coleta no meato médio.³⁵¹

Citologia nasal

É mais utilizada quando se tem quadro de alergia associado. Por si só, não confirma o diagnóstico de RSC.

Biópsia

Importante para estudo e classificação do estado inflamatório da RSC e polipose nasossinusal. Indicada para o diagnóstico diferencial de doenças autoimunes, granulomatosas e para afastar neoplasias (principalmente em casos unilaterais).

Função mucociliar

A função mucociliar pode ser avaliada pelo *clearance* mucociliar (teste da sacarina ou com partículas de radioisótopos), estudo da frequência de batimento ciliar, microscopia eletrônica e aferição do óxido nítrico.³⁵²⁻³⁵⁴ O teste da sacarina pode apresentar resultados falso-positivos. A microscopia eletrônica de transmissão ou varredura é importante para o diagnóstico de discinesia ciliar primária.

Patência nasal

A patência nasal pode ser avaliada pelo *peak flow* inspiratório, pela rinomanometria, rinometria acústica e rinostereometria. Contudo, não define o diagnóstico da RSC.^{355,356}

Avaliação do olfato

A avaliação do olfato pode ser realizada com testes de limiar e quantitativos. O teste de identificação do olfato da Universidade da Pensilvânia foi recentemente validado para o português e adaptado culturalmente para o Brasil.⁶⁷

Teste de sensibilidade ao ácido acetilsalicílico

Na suspeita de DREA, deve-se orientar a não ingestão do medicamento, já que o teste de provocação que confirma o diagnóstico pode apresentar riscos para o paciente. Nos EUA, o teste de provocação mais comum começa com a ingestão de 30 mg de aspirina, aumentando-se a dose até ocorrer uma reação. A sensibilidade subclínica a esse medicamento está provavelmente entre 5% e 15%.

Exames laboratoriais

Uma gama de exames laboratoriais pode ser realizada em casos específicos como parte do diagnóstico diferencial. A história clínica e o exame físico orientam a solicitação de exames, que incluem: hemograma completo com contagem de eosinófilos, PCR, VHS, avaliação das funções renal, hepática e tireoideana, marcadores da imunidade humoral (imunoglobulinas, subclasses da IgG, IgE, anticorpos específicos para tétano, *haemophilus*, *pneumococcus*, *aspergillus*), resposta à imunização e marcadores da imunidade celular (linfócitos T e B), do vírus da imunodeficiência humana (HIV), ANCA (anticorpos anticitoplasma de neutrófilos), dosagem de cloro no suor, entre outros.³⁵⁷

Avaliação alergológica

Também é importante e fundamental para os pacientes com história positiva de alergia, DREA, ou mesmo suspeita de fungos.

Comentários

A investigação diagnóstica da RSC baseia-se na história natural do paciente, nos sinais e sintomas, no exame endoscópico e na TC. Considera-se a última como fator preponderante na análise da evolução da doença e na decisão de uma intervenção cirúrgica.

Há necessidade de maiores estudos para se evidenciar a participação de fatores predisponentes na patogênese da RSC, como fatores ambientais, genéticos, alergias, refluxo laringofaríngeo, disfunções imunológicas e ciliares. A presença de *Heliobacter pylore* não impede o rastreio pelo otorrinolaringologista de doenças associadas à RSC refratárias ao tratamento.

Outro fator que se deve levar em consideração são os hábitos sociais. Trabalhos recentes demonstram lesões destrutivas da linha média induzidas por cocaína com ANCA (+) mimetizando *granulomatose de Wegener* associada à sinu-

site maxilar. Esse dado abre reflexão para a relevância e complexidade do assunto, a importância do estudo multidisciplinar e o impacto social na relação causa/efeito da RSC.

Fatores e doenças associadas

A RSC apresenta causa multifatorial que provoca inflamação persistente. O conhecimento atual de sua patogênese não permite definir de forma clara uma única via inflamatória que explique todo o processo, desde a lesão inicial até as alterações estruturais no tecido nasossinusal.³⁵⁸ Entretanto, existe um consenso emergente de que a inflamação persistente que define a RSC resulta de uma disfunção do binômio hospedeiro-ambiente, o que torna evidente o desequilíbrio da interação de agentes externos, da predisposição da mucosa nasossinusal, flora comensal, dos patógenos potenciais e do estresse exógeno.³⁵⁹

Neste tópico serão discutidas as principais doenças e os fatores associados à RSC, ora se sobrepondo, ora se tangenciando, como condições que desencadeiam, agravam ou perpetuam a inflamação persistente.

Fatores predisponentes e doenças associadas

Os fatores predisponentes e as doenças associadas à RSC podem ser agrupados em três categorias amplas e superpostas:

Fatores ambientais, anatômicos locais e sistêmicos

Exposição ambiental

A exposição a toxinas como tabaco, ozônio, dióxido de enxofre e poluentes particulados do ar (p.ex., fumaça de combustão do diesel) apresenta potencial para desencadear lesão no epitélio e acentuar a inflamação da via aérea.³⁶⁰ A exposição à poluição do ar, aos irritantes químicos diversos, ao inalantes de fotocópia e à fumaça de queimadas^{1,361} estão relacionados ao aumento da prevalência de rinossinusite e asma.^{362,363} Um estudo comparativo entre pessoas que trabalham em ambiente com ar-condicionado e ventilação natural demonstrou associação positiva com aumento de sintomas nasais, naso-oculares, tosse persistente e sintomas de rinossinusite naquelas expostas ao condicionamento artificial do ar.³⁶⁴

Tabagismo

Crianças de pais tabagistas apresentam maior predisposição a doenças respiratórias agudas quando comparadas com as de pais não tabagistas.⁴⁶ A população adulta também tem maior prevalência de rinossinusite em tabagistas (53,1%), quando comparada com não tabagistas (26,4%). Indivíduos com rinite alérgica, expostos ao tabaco apresentam mais episódios de doenças respiratórias quando comparados com o grupo-controle.¹

Fatores anatômicos

Alterações anatômicas como desvio septal, concha média bolumosa, desvios do processo uncinado, célula de Haller, bula

etmoidal hipertrófica e *agger nasi* proeminente estão correlacionados com RSC. Tais variações anatômicas podem desempenhar papel importante na patogênese da RSC e aumentam o risco de doença da mucosa sinusal.^{365,366} Entretanto, alguns estudos demonstram que essas alterações anatômicas não estão correlacionadas à RSC.³⁶⁷⁻³⁶⁹ Observa-se que não existe na literatura um estudo específico que correlacione as variações anatômicas com a obstrução da drenagem da unidade ostio-meatal e RSC. Apesar de não haver evidências causais para as variações anatômicas como responsáveis pela RSC, muitos sintomas sinusais melhoram com a correção cirúrgica, que permite maior drenagem das secreções, além de favorecer a ventilação sinusal. Portanto, nos pacientes com RSC é importante a avaliação dos aspectos anatômicos da cavidade nasal.

Infecções odontogênicas

Fístula oroantral, doenças periodontais, abscesso periapical e raízes dentárias com projeção no seio maxilar são fatores causais de sinusite maxilar aguda. Nos últimos anos, complicações de implantes dentários também se destacam como causas de infecções. Embora as causas odontogênicas de rinossinusites sejam comuns, elas são pouco mencionadas em diretrizes recentes e negligenciadas por muitos otorrinolaringologistas, dentistas e radiologistas.³⁷⁰

A dor é frequentemente sinusal isolada e sem acometimento nasal. É mais comumente localizada na região infraorbital uni ou bilateralmente, podendo piorar com a mudança postural da cabeça. Pode também se irradiar para a frente, para as regiões pré-molares e molares maxilares. Além disso, os pacientes se queixam de febre e secreção retrorrenal espessa. Nos casos de secreção nasal purulenta, apesar do uso de antibióticos, com manutenção do quadro de dor infraorbital, deve-se suspeitar de sinusite odontogênica. Ao exame físico, observa-se dor à palpação da parede anterior do seio maxilar acometido ou nas proeminências ósseas adjacentes aos primeiros molares. Em alguns casos não se observam alterações externas da estrutura dentária ou mesmo sinais de cárie.³⁷¹

Discinesia ciliar primária

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença autossômica recessiva rara, na qual os cílios se encontram imóveis ou com padrão de movimentação alterado, provocando falha no transporte do muco da via aérea. A incidência da síndrome de cílios imóveis varia entre 1 em 15.000 e 1 em 30.000.

A DCP encontra-se associada a sintomas crônicos da via aérea superior, como secreção nasal (episódios de dor facial e anosmia) e bronquiectasia. Nos pacientes neonatos existe rinorreia contínua a partir do primeiro dia de vida.¹ O diagnóstico deve ser suscitado em crianças com asma atípica, bronquiectasia, tosse crônica produtiva, secreção nasal espessa perene e otite média crônica grave (especialmente em crianças com tubos de ventilação com drenagem contínua). Os exames de diagnóstico incluem dosagem do óxido nítrico nasal, cujo resultado é menor que os valores de controle, e teste da sacarina > 30 min.³⁷²

Testes mais específicos incluem o exame dos cílios por microscopia eletrônica em centros especializados. As anormalidades estruturais mais comuns são ausência dos braços externos de dineína ou combinação de ausência de ambos os braços internos e externos de dineína.⁴¹

A Síndrome de Kartagener é um subgrupo das discinesias ciliares primárias herdada de forma recessiva autossômica. A anormalidade estrutural é a ausência do braço de dineína. *Situs inversus* dos órgãos é encontrado em aproximadamente 50% dos casos de discinesias.

A Síndrome de Young é incomum, sendo uma combinação de azospermia obstrutiva do epidídimo que se associa à infertilidade.

Refluxo laringofaríngeo

A associação de refluxo laringofaríngeo (RLF) com rinossinusite é controversa, necessitando de mais estudos para sua comprovação. Nas crianças, a doença do refluxo gástrico esofágico (RGE) está associada com rinossinusite em muitos estudos. Phipps et al.³⁷³ conduziram um estudo prospectivo com 30 pacientes pediátricos com sinusite crônica submetidos à phmetria de 24 horas e descobriram que 63% das crianças com RSC tinham RGE. Entre as crianças diagnosticadas e tratadas para RLF, 79% obtiveram melhora dos sinais e sintomas de rinossinusite.³⁷³ Apesar de outros estudos também descreverem resultados semelhantes entre RLF e RSC, ainda não se pode preconizar o tratamento antirrefluxo de rotina em pacientes com RSC.

Alergia

Artigos de revisão sugerem que a atopia predispõe à RSC.^{374,375} Ambas as condições estão frequentemente associadas e compartilham de prevalências crescentes.^{376,377} Uma série de estudos relata que marcadores de atopia são mais prevalentes em populações com RSC.^{35,378-380} Entretanto, o papel da alergia na RSC é questionado por outros estudos epidemiológicos, que demonstram não haver aumento na incidência de doenças infecciosas.³⁸¹

Entre 0,5% a 4,5% dos indivíduos com rinite alérgica apresentam PN.³⁸²⁻³⁸⁴ Por outro lado, a prevalência de alergia em pacientes com PN varia de 10% a 64%.³⁸⁵⁻³⁸⁷ Contrariando os estudos que descrevem a atopia como mais prevalente em pacientes com PN, outros autores não encontraram tal associação.^{384,387-389} Alergia não parece ter relação direta com PN, mas pode ser um fator agravante.

Recentemente, Bachert et al.³⁹⁰ encontraram associação entre níveis de ambas as IgE total e específica E com infiltração eosinofílica em PN.

Recente estudo³⁹¹ comparando a flora bacteriana da mucosa nasal entre alérgicos e não alérgicos não demonstrou maior crescimento bacteriano naqueles com alergia. Porém, na rinite alérgica, não existem dúvidas de que o edema da mucosa na região dos óstios sinusais pode comprometer a ventilação e drenagem dos mesmos, provocando retenção de muco e infecção.

Rinite eosinofílica não alérgica

A rinite eosinofílica não alérgica apresenta características clínicas semelhantes à rinite alérgica. Inicia-se na idade adulta, por volta dos 20 aos 30 anos, e é frequentemente associada à rinossinusite com polipose em 30% dos pacientes e asma. Apresentam teste cutâneo e níveis de IgE normais. Recomenda-se não usar AAS e outros anti-inflamatórios não hormonais.

Asma

A RSCcPN e a asma estão frequente e intimamente associadas, mas sua interrelação ainda precisa ser mais bem compreendida.^{392,393} A asma é relatada por 26% dos pacientes com RSCcPN, contra 6% dos controles.^{394,395} Alternativamente, 7% dos asmáticos apresentam PN,³⁸² com prevalência de 13% na asma não atópica e 5% em asma atópica.³⁸⁸ Existe alta prevalência de alterações radiológicas dos seios paranasais em pacientes asmáticos.³⁹⁶⁻³⁹⁸ Os asmáticos com RSCcPN apresentam sintomas nasais mais graves. Tal associação deve ser uma ferramenta clínica para identificar a gravidade de ambas as doenças.³⁹⁹

Intolerância ao ácido acetilsalicílico (AAS) ou doença respiratória exacerbada pelo ácido acetilsalicílico

Intolerância ao AAS, asma e PN é uma associação frequente, também conhecida como Síndrome de Samter ou F. Widal. Atualmente, também descrita como AERD pelo AAS, é comum se apresentar com dois componentes, como, por exemplo, PN e asma, aparecendo posteriormente a intolerância aspirínica. O fator etiológico é desconhecido, embora se conheça bem a evolução, que frequentemente é desfavorável, apresentando índice muito alto de recidiva e frustração quando analisado o resultado cirúrgico.

Pacientes com intolerância ao AAS apresentam RSCcPN em 36% a 96% dos casos.^{35,383,400-404} A avaliação radiológica desses pacientes revela que até 96% têm alterações nos seios paranasais.⁴⁰⁵ Do ponto de vista epidemiológico, pacientes com intolerância ao AAS são, geralmente, não atópicos, com prevalência aumentada em idade superior a 40 anos. Os filhos de pacientes com asma, PN e intolerância ao AAS apresentaram PN e RSC com mais frequência do que os filhos dos controles,⁴⁰⁶ sugerindo fator hereditário. Zhang et al.⁴⁰⁷ constataram que a IgE específica para enterotoxinas pode ser encontrada na maioria dos PN de pacientes com intolerância ao AAS.

Fibrose cística

O achado de PN em uma criança é raro (menos de 0,1% das crianças) e deve suscitar uma investigação de FC, presente em até 60% das crianças com PN. Em contraposição, a PN não afeta todos os pacientes com FC, e sua presença varia com a mutação particular do gene da FC responsável pela doença, mas, em geral, em torno de 20% dos pacientes com FC têm PN. A RSC está presente em 70% a 100% dos pacientes. As manifestações clínicas da FC são variáveis, e adultos em suas quinta e sexta décadas de vida podem, em raras ocasiões, apresentar FC recém-diagnosticada.^{408,409}

Adultos com PN datando desde a infância devem fazer os testes de sódio/cloreto no suor ou teste genético, ou ambos, para avaliar a FC. Até 7% dos pacientes com RSC são heterozigotos para um gene de FC, em comparação com menos de 1% dos controles normais. As implicações fisiopatológicas desse achado permanecem desconhecidas. A RSCcPN na FC é geralmente caracterizada como RSC não eosinofílica e mais neutrofílica.⁴¹⁰

Imunodeficiências

As imunodeficiências primárias ou congênitas manifestam-se com sintomatologia de rinossinusite desde a infância, normalmente associada a infecção em outros órgãos. Nas imunodeficiências adquiridas, principalmente nos pacientes HIV positivos, a rinossinusite é bastante frequente, presente em mais de 50% deles. Pacientes com imunossupressão após tratamento com imunoterápicos, ou portadores de diabetes *mellitus*, podem apresentar RSC e rinossinusite fúngica invasiva indolente ou fulminante, que são habitualmente graves e devem ser tratadas prontamente quando diagnosticadas.

Doenças crônicas concomitantes

Uma série de doenças pode estar associada à RSC, e devido a seu amplo envolvimento com a medicina geral torna-se impossível esgotar o assunto. Por vezes, a queixa nasossinusal pode oferecer a primeira sugestão para fechar um diagnóstico clínico importante, contribuindo de maneira positiva na evolução do paciente. São elas:

- *Granulomatose de Wegener*: associada à vasculite, frequentemente inicia-se no nariz e nos seios paranasais com RSC; em fase avançada, dissemina-se para outros órgãos, principalmente rins e pulmões. O diagnóstico é difícil, dependendo da confirmação da vasculite. A biópsia, quando realizada na região do seio maxilar acometido, aumenta a possibilidade de positividade.
- *Síndrome de Sjogren*: caracterizada principalmente pela secura ocular e da mucosa bucal, associando-se a sintomas reumatológicos e RSC.
- *Síndrome de Churg-Strauss*: são verificadas RSCcPN, asma grave e vasculite. Observa-se também eosinofilia generalizada. Hemograma com aumento de eosinófilos superior a 20% é um fator de suspeição.
- *Lúpus eritematoso sistêmico*: é, às vezes, de difícil diagnóstico, dependendo de uma série de critérios, mas frequentemente associa-se à RSC.
- *Sarcoidose*: frequentemente associada à RSC, é também de difícil diagnóstico, apresentando à biópsia granuloma não caseoso. À rinoscopia anterior, a presença de finas granulações de coloração levemente amarelada são fatores de suspeição que permitem o diagnóstico quando associado a outros exames.

Outras doenças sistêmicas estão associadas à RSC, e é fácil a condução do paciente quando já se tem um diagnóstico. Mas o desafio de procurar um possível fator causal ou de manutenção da condução do paciente é uma obrigação do otorrinolaringologista.

Comentários

As múltiplas causas da RSC podem provocar apenas manifestações nasossinuais; porém, deve-se lembrar que o nariz e os seios paranasais podem refletir os primeiros sintomas de doenças sistêmicas. A identificação de fatores predisponentes e doenças associadas às rinossinusites são de fundamental importância para a adequada condução do paciente.

Tratamento clínico

Tratamento com antimicrobianos sistêmicos e tópicos

A crescente percepção das RSC como um processo inflamatório multifatorial já foi expressada de forma clara no último consenso, ou seja, não se trata de uma infecção bacteriana persistente.⁴¹¹ Esse fato tem levado a um obrigatório repensar teórico sobre o uso de antimicrobianos para o tratamento dessa entidade. Entretanto, e infelizmente, não surpreende que, na prática, esse grupo de medicamentos siga como parte constante do arsenal de drogas utilizadas no dia a dia desses pacientes, assim como persistentemente identificado entre as diferentes propostas de abordagem dessa doença.⁴¹² Possivelmente, isso se deve à falta tanto de alternativas quanto de conhecimento sobre a presença de bactérias nos seios paranasais desses pacientes na forma livre e/ou em biofilmes. Essa principal base teórica para a eleição dos antibióticos também padece de ferramentas que permitam diferenciar o verdadeiro papel das bactérias encontradas nos seios paranasais, pois sua simples identificação não significa quadro infeccioso ou inflamatório reacional à sua presença.⁴¹³ Porém, a identificação de bactérias como o *Staphylococcus* e a *Pseudomonas* em percentuais maiores entre pacientes com quadros recidivantes (pós-operatórios) segue perpetuando a crença sobre a necessidade de se pensar nesses elementos como parte da fisiopatogenia da RSC. Cabe, para fins de ilustração e questionamento, apesar da análise estatisticamente significativa, dizer que, percentualmente, o número de culturas positivas nesse estudo foi elevado tanto no grupo de má evolução quanto no de evolução favorável (87% vs. 73%), e que para a bactéria em questão a diferença absoluta foi de 14% (39% vs. 25%).⁴¹⁴

Estudos recentes têm pesquisado as bactérias como um elemento necessário e responsável, dependendo da sua interação com o hospedeiro, para a manutenção do equilíbrio da resposta inflamatória. A utilização tópica de probióticos e bactérias na tentativa de formarem flora e biofilmes indutores de homeostase nasossinusal é um exemplo.⁴¹⁵

Nos últimos cinco anos não surgiram evidências verdadeiramente impactantes sobre o uso de antimicrobianos na RSC. Apesar da falta de evidências, há a recomendação para o uso, por longos períodos, de macrolídeos, por exemplo, na ausência de elevação da IgE sérica.^{1,416-420} Meltzer et al. (2011),⁴²¹ em artigo de revisão, concluíram pela falta de publicações capazes de definir uma proposta comprovadamente efetiva para o tratamento da RSC, e destacam que, enquanto não forem bem-definidas as diferentes apresentações da doença, os tratamentos diversos seguirão com limitações na interpretação e extrapolação dos resultados. Salientam, ainda, haver sinais de aumento do interesse no desenvolvimento de pesquisas, porém a simples checagem dos registros atuais de ensaios clínicos randomizados controlados (ECR) contra placebo, ou seja, delineamentos adequados para busca de tais repostas junto ao Instituto Nacional de Saúde Americano (NIH - ClinicalTrials.gov), não permite constatar tal empenho (<http://clinicaltrials.gov/ct2/results>). Assim, critérios mais específicos de inclusão e exclusão, randomização, caráter prospectivo e braços-controle são necessários para o estudo do tratamento com antibióticos na RSC.

Antibióticos sistêmicos

Existem poucos estudos que avaliaram a utilização do antibiótico sistêmico em pacientes com RSCsPN e RSCcPN. Eles vêm sendo estudados principalmente em relação aos efeitos nas reagudizações de quadros crônicos, indiscutivelmente o uso mais comum em longo prazo (mais de quatro semanas) pelo efeito anti-inflamatório que alguns medicamentos dessa classe apresentam, como os macrolídeos, por exemplo.

Van Zeele et al. (2010)⁴²² estudaram a doxiciclina no tratamento de pacientes com RSCcPN em comparação à metilprednisolona (20 dias) em um ECR contra placebo. No período de 12 semanas de seguimento, o antimicrobiano apresentou resultados menos intensos que o corticoide oral, porém mais duradouros que o primeiro medicamento, tanto em aspectos endoscópicos (tamanho do pólipos) quanto na mensuração de marcadores inflamatórios que sofreram reduções diferentes das determinadas pelo corticoide. Esses achados permitem imaginar que os medicamentos poderiam ter efeito sinérgico se utilizados concomitantemente. Em um estudo observacional com 125 pacientes, os autores não encontraram evidências da eficácia dos antibióticos, e deduziram que achados considerados típicos, tais como a endoscopia e a TC, são inespecíficos e não guardam relação com a indicação dessas drogas.⁴²³ Ainda seguindo a linha dos tratamentos com antimicrobianos por curto prazo de tempo (21 a 30 dias), Shlalek et al.⁴²⁴ estudaram diferentes antimicrobianos (ciprofloxacino, amoxicilina/ácido clavulânico e cotrimoxazol), também em pacientes com polipose, e não encontraram resultados com diferença estatística. Se há consenso de que as bactérias podem fazer parte da etiologia, mas indubitavelmente não são o principal fator na RSC, estudos como o de Liu et al. (2103)⁴²⁵ se tornam importantes. Infelizmente, com uma amostra de somente seis pacientes, esses autores estudaram os efeitos do tratamento na microbiota do seio maxilar de pacientes com clínica e achados compatíveis com doença persistente nesse seio, mesmo após tratamento cirúrgico. Além de descreverem variações individuais nas alterações da flora, observaram de forma significativa o surgimento de bactérias menos susceptíveis.

Nas diretrizes de 2008,⁴¹¹ a possibilidade de utilização de alguns antibióticos, identificados com efeitos anti-inflamatórios, parecia iniciar uma possível nova era para alguns pacientes com RSC. Entretanto, a falta de estudos definitivos, assim como o crescente risco de indução de resistência bacteriana, trouxeram novos questionamentos. Videler et al. (2011)⁴²⁶ publicaram um ECR contra placebo para avaliar a azitromicina por 12 semanas em 60 pacientes, com e sem polipose, e com e sem asma, além de um percentual já operado, para vários desfechos objetivos e subjetivos, e em nenhum deles foi encontrada diferença estatística em relação ao grupo placebo. Foi a comparação das características dessa amostra em relação à amostra de estudo prévio, também ECR contra placebo, em que detectou-se significância em favor do grupo tratado, que apontou para a possibilidade de esse tipo de tratamento beneficiar uma população específica de pacientes com RSC (sem pólipos, com IgE normal e, possivelmente, com menos doença de mucosa).⁴²⁷ Em outro estudo retrospectivo, Videler et al. (2012)⁴²⁸ identificaram melhora em alguns desfechos entre pacientes holandeses com RSC, tanto com azitromicina quanto com trimetoprin-

sulfametoxazol em relação aos que não usaram qualquer antimicrobiano. Os autores salientaram que, diante do tipo de delineamento, não seria ainda apropriado definir o verdadeiro impacto dessas drogas.

No mesmo ano, Majima et al. (2012)⁴²⁹ compararam a eficácia da claritromicina por 12 semanas ou associada a carbacisteína em 425 pacientes e concluíram que a combinação dos dois medicamentos apresenta resultados significativamente melhores em relação ao uso do antimicrobiano isolado. Se por um lado obtiveram uma amostra grande e desfechos adequados, a falta de um grupo-placebo prejudicou muito a extrapolação de seus resultados.

Comentários

Fica um alerta para o uso frequente de antimicrobianos e sobre a importância de se saber diferenciá-los entre as opções terapêuticas para a RSC. Por outro lado, também não há informações suficientes para que seu uso seja completamente descartado. Faz-se necessário encontrar formas de identificar quem é exatamente esse paciente que poderia se beneficiar com o uso de antimicrobianos em casos de reaguização clínica inequívoca e definição do agente por cultura e antibiograma. Já a opção de uso prolongado para casos de RSCcPN, nos quais haja persistência de sintomas intensos sem melhora, com vários tratamentos, incluindo a cirurgia, e, mesmo assim, sem elevação do IgE sérico, ainda carece de evidências, e seus possíveis efeitos biológicos devem pesar de forma significativa na restrição de seu emprego.

Antibióticos tópicos

Os tratamentos com soluções tópicas têm sido foco da atenção da comunidade científica na última década, representando, diante de tantas dificuldades no manejo da RSC, uma nova expectativa de melhores resultados terapêuticos. Os problemas quanto à qualidade da literatura disponível não se modificam em relação às avaliações sobre os antibióticos sistêmicos. Nesse sentido, não só o tipo de delineamento necessário (ensaios clínicos randomizados contra placebo) é um problema por sua escassez, mas também pela constituição das populações estudadas. Entre as opções tópicas estão os antibióticos que fazem parte do armamentário de tratamento para pacientes com doenças crônicas das vias aéreas inferiores.

Algumas questões, além da eficácia dessas drogas na forma tópica, devem ser abordadas. Uma das preocupações é seus possíveis efeitos adversos pelo desconhecido grau de absorção sistêmica. Por exemplo, a gentamicina, apesar de em níveis baixos, foi detectada sericamente após lavagem durante procedimento cirúrgico nasossinusal.⁴³⁰ Outra preocupação, ainda com menos respostas, mas que deve ser lembrada, é o possível impacto sobre a microbiota em termos de indução de resistência. Por fim, é necessário saber se os medicamentos utilizados de forma tópica chegam até os seios paranasais. Em um estudo com cadáveres, somente partículas pequenas (0,67-0,99 microm) chegavam até os seios maxilares com grandes antróstomias. Partículas maiores ficavam depositadas na válvula nasal.⁴³¹

Poucos estudos apontam para melhorias na qualidade de vida de pacientes com RSC tratados com antibióticos tópicos na forma de nebulização com partículas pequenas, enquanto outros não encontram resultados diferentes das

lavagens com soluções salinas, além de alertarem para possíveis efeitos adversos da absorção dessas drogas.⁴³² Mais recentemente, o ensaio clínico de Videler et al.⁴³³ também não identificou diferença estatística entre pacientes operados previamente e resistentes a outros tratamentos com nebulização com colimicina e bacitracina.

Em conclusão, não existem evidências, em número e qualidade necessários, para a recomendação do uso de antibiótico tópico tanto para a RSCcPN quanto para a RSCsPN.

Corticosteroide na rinossinusite crônica

Quando o assunto é RSC, independentemente de ser com ou sem pólipos, só há um consenso no momento: trata-se de uma doença inflamatória com diferentes gatilhos. Dessa forma, nada mais racional que a escolha pelo uso de drogas com efeitos anti-inflamatórios, cujos principais representantes são os corticosteroides. Além disso, tem sido investigado o potencial dessas drogas também como moduladoras da presença bacteriana. Nesse grupo de medicamentos existem as opções de uso tópico intranasal, sistêmico oral e injetável. As indicações podem ser para controle sintomático contínuo, preparo cirúrgico e manutenção pós-operatória. O uso relacionado ao tratamento cirúrgico é discutido em outra sessão deste documento. A utilização dessas medicações será dividida para pacientes com e sem PN. Essa divisão se justifica por se tratarem de dois grupos distintos em relação à fisiopatogenia, sintomatologia e aos resultados terapêuticos.¹

Corticosteroide tópico (RSCcPN)

Esses medicamentos alteraram favoravelmente o perfil das citocinas na camada subepitelial, porém não determinaram alteração nas características do biofilme.⁴³⁴

Goggin et al. (2014)⁴³⁵ demonstraram, *in vitro*, o potencial inibidor do crescimento bacteriano em forma de biofilme quando da exposição a corticosteroides tópicos. Em uma revisão sistemática com 48 estudos foi observado que o tratamento cirúrgico prévio é um fator de benefício para a efetividade dos corticosteroides tópicos, principalmente por auxiliar na distribuição do medicamento na mucosa nasossinusal.⁴³⁶ Em outra revisão sistemática, 25 estudos sobre o uso desses medicamentos foram analisados, e verificou-se que em pacientes com RSC e polipose essas drogas se mostraram eficazes, não sendo identificado o mesmo efeito em pacientes sem polipose.⁴³⁷ Resultados semelhantes foram encontrados em outra metanálise.⁴³⁸ Em uma recente revisão da Cochrane, os corticosteroides tópicos foram eficazes na melhora dos sintomas, na redução do tamanho dos pólipos e na taxa de recorrência pós-cirúrgica. Os autores observaram também que os pacientes submetidos à cirurgia nasossinusal prévia responderam melhor a essa terapêutica. Relataram, ainda, que não houve diferença quanto aos efeitos adversos em relação ao grupo-placebo.⁴³⁹

Além de variados graus de irritação local, entre os principais efeitos adversos destacam-se epistaxe e raras descrições de perfuração septal.¹ Também cabe referir que existem, na literatura internacional, discussões sobre benefícios de diferentes formas de distribuição da técnica e do dispositivo utilizado com os medicamentos.^{436,437}

Corticosteroide tópico (RSCsPN)

Diferentemente dos pacientes com polipose, nesse grupo os resultados não são tão uniformes, com detecção de efeitos positivos nos sintomas, mas não em outros desfechos, tais como escores endoscópicos e aspecto radiológico.⁴⁴⁰

Corticosteroide sistêmico (RSCcPN)

Recente revisão sistemática indicou que o uso desse tipo de droga, por curto período de tempo, está fortemente recomendado para esses pacientes, assim como em seu preparo pré-operatório.⁴⁴¹ No EPOS 2012, os efeitos benéficos também são citados em relação aos sintomas e à redução dos pólipos; porém, vale ressaltar a curta duração desses efeitos para uma doença crônica.¹

Corticosteroides sistêmicos (CE) (RSCsPN)

A mesma recente revisão sistemática sugeriu que para o uso do medicamento nesse subgrupo não existem evidências que permitam sua indicação ou contra-indicação.⁴⁴¹ O EPOS 2012 corrobora tal opinião, de acordo com a literatura disponível.¹

Comentários

A terapia com os corticosteroides tópicos e/ou sistêmicos funciona como fator de grande valia no tratamento da RSC. Esse efeito é comprovado de forma mais contundente nos pacientes com polipose. Embora necessite de maior número de estudos e fundamentação, considera-se um aliado no combate à RSC, sobretudo quando utilizado por via tópica. É sugerida sua administração por via sistêmica para os casos de RSC com sintomatologia não controlada, em que o objetivo é diminuir, mesmo que temporariamente, o impacto da doença sobre a vida do paciente. Nessas situações, recomenda-se utilizar a menor dose eficaz pelo menor tempo possível para minimizar os efeitos colaterais, potencialmente mais graves.

Antileucotrienos e rinosinusite crônica

A PN é uma doença inflamatória crônica do trato respiratório superior que afeta 2% a 4% da população e 2/3 dos pacientes com asma sensível ao AAS. A histologia dos pólipos é similar à da asma, com eosinófilos em abundância, mastócitos e altos níveis de cistenil leucotrienos pró-inflamatórios.¹

Tem sido proposto que uma das causas potenciais da RSCcPN, em geral, sejam os defeitos na via dos eicosanóides, mais fortemente associada à intolerância ao AAS.⁴⁴² Especificamente, o aumento da síntese de leucotrienos pró-inflamatórios e a diminuição da síntese de prostaglandinas anti-inflamatórias têm sido o mecanismo aceito, não somente para a RSCcPN em poliposes sensíveis ao AAS, como aos tolerantes a este.⁴⁴³

Em relação aos leucotrienos e RSC, existem muitos dados em relação à sua atuação na redução da inflamação, especialmente quanto ao eosinófilo e na via dos eicosanóides.⁴⁴⁴ O montelucaste mostrou redução da inflamação eosinofílica, viabilidade e produção de citocinas em pólipos nasais após tratamento com montelucaste.⁴⁴⁵

Di Capite et al. (2009)⁴⁴⁶ utilizaram imuno-histoquímica, imunoenaios e imagem de íons de cálcio citoplasmático em mastócitos humanos de culturas agudamente isoladas de pacientes com polipose. Demonstrou-se que o influxo de cálcio para o mastócito pela via da ativação da liberação dos canais de cálcio estimula a produção de leucotrienos C₄, o que, por sua vez, ativa maior influxo de cálcio. A combinação de baixas concentrações de bloqueadores de canais ativado da liberação de cálcio e um antagonista de receptor de leucotrienos foi tão efetiva quanto uma concentração dos dois antagonistas sozinhos, para a inibição da ativação mastocitária. Tal fato deve ser mais bem estudado para avaliar se existe algum significado clínico nesta inibição mastocitária dos antileucotrienos.⁴⁴⁶

Os dados em relação à fisiopatologia das RSC suportam o uso dos antileucotrienos com muita clareza, mas quando analisados em relação aos estudos clínicos randomizados duplo-cegos, verificou-se que não suportam tão claramente os estudos teóricos em relação à eficácia dos inibidores de leucotrienos.⁴⁴⁷

A eficácia dos antileucotrienos na rinite alérgica e asma, após mais de 15 anos de uso, é amplamente comprovada. O montelucaste foi muito bem avaliado para o tratamento da rinite alérgica sazonal e perene em grandes estudos, duplo-cegos randomizados controlados, indicando melhoras significativas nos sintomas nasais e oculares entre um e três dias, sintomas noturnos, qualidade do sono e de vida.⁴⁴⁸ A iniciativa ARIA (rinite alérgica e seu impacto sobre a asma) sugere que os antagonistas de receptores de leucotrienos devem ser usados em adultos e crianças com rinite alérgica intermitente e em crianças pré-escolares com rinite alérgica persistente, devido à sua eficácia, alta segurança e tolerabilidade.⁴⁴⁹ Os antagonistas de leucotrienos, como montelucaste, zafirlucaste e zileuton, foram avaliados em inúmeros estudos envolvendo pacientes com RSCcPN e DREA,^{450,451} mas os resultados não foram muito esclarecedores. Muitos estudos abertos não controlados sugerem o benefício dos antileucotrienos na sintomatologia, no tamanho dos PN e escores tomográficos.⁴⁵² Outros resultados incluem melhora significativa de escores em sintomas de cefaleia, dor e pressão facial, desconforto auditivo, dor dentária, secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, congestão e obstrução nasal e também olfação.⁴⁵³ Os autores desses estudos concluíram que medicamentos modificadores de leucotrienos, se adicionados a medicações-padrão, incluindo os corticosteroides, resultam em melhora dos sintomas nasais de pacientes com RSCcPN e RSCsPN.⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶ Entretanto, os dados de estudos duplo-cegos randomizados e controlados não suportam consistentemente o benefício da terapia com antileucotrienos em pacientes com RSC.^{450,457} Apesar de serem eficientes para os pacientes com DREA, eles não são mais efetivos do que nos indivíduos tolerantes ao AAS.^{456,458}

Em relação à associação do montelucaste com os corticosteroides intranasais, existem estudos que comprovam a eficácia do uso combinado na RSC. Segundo Fergusson et al. (2009),⁴⁵⁹ o montelucaste adicionado aos corticosteroides intranasais melhoram os sintomas dos pacientes com RSC, com perfil de segurança excelente. Um estudo recente avaliando os efeitos pós-operatórios de montelucaste e mometasona intranasal em pacientes com RSCcPN mostrou resultados complementares entre as drogas. Ambos os tratamentos levaram à redução significativa dos escores

do SNOT-22 e dos PN, com vantagem marginal do montelucaste.⁴⁶⁰ Por esses motivos, a ação dos antileucotrienos, quando analisada sob o ponto de vista da medicina baseada em evidências, revela limitado nível de eficácia (III) e baixo grau de recomendação (C) para pacientes que sofrem de RSCcPN.⁴⁶¹

Comentários

Os antileucotrienos são usados há mais de 15 anos para tratamento - primeiramente da asma, depois da rinite alérgica -, com eficácia comprovada, nível A de evidência e recomendação para essas doenças.⁴⁴⁹ Mais tardiamente, foram utilizados em outras doenças nasais crônicas, principalmente RSCcPN ou RSCsPN, devido ao alto grau de morbidade e baixo nível de qualidade de vida dos pacientes.

O montelucaste foi o antileucotrieno mais utilizado até agora, e existem dados que comprovam sua ação como antagonista de receptor de leucotrienos. Suas ações anti-inflamatórias, principalmente as relacionadas ao eosinófilo, e suas citocinas são comprovadas por inúmeros estudos. Outros fatores importantes quando se fala de montelucaste são a alta segurança e tolerabilidade; o montelucaste é livre de efeitos adversos, mesmo em crianças.⁴⁴⁴ O que é claramente depreendido é sua utilidade nos pacientes alérgicos, com asma e naqueles com intolerância ao AAS. Esses são os pacientes com RSC que devem utilizar os antileucotrienos como tratamento, como adjuvante ou não, para pós-operatório e manutenção.

Segundo Scadding et al. (2010),⁴⁶² com o passar do tempo torna-se mais evidente que certos pacientes respondem melhor aos antileucotrienos que outros. As razões para isso estão se tornando gradualmente mais claras,⁴⁶² com características genéticas associadas a essas respostas. No presente momento, os testes farmacogenéticos necessários ainda não estão disponíveis. Portanto, um simples teste terapêutico por cerca de um mês, com monitoramento por medidas objetivas e subjetivas, é sugerido, especialmente nos pacientes cujos tratamentos com outras medicações apresentaram resposta limitada. Exceção concedida a pacientes que podem estar sujeitos à Síndrome de Churg Strauss.

Dessensibilização ao AAS

A dessensibilização com AAS nos casos de RSC tem sido uma opção de tratamento clínico nos pacientes com DREA. Essa doença é caracterizada por RSC com degeneração polipoide, asma e intolerância ao AAS. Os pacientes apresentam alta taxa de recorrência da doença, e são dependentes de corticosteroides e com cirurgia nasal recorrente, ou requerem terapia com AINES por outras razões médicas, como artrite crônica ou doença coronária.⁴⁶³ A dessensibilização pode ser feita por via nasal, inalatória, oral e injetável. A proposta de dessensibilização terapêutica teve sua primeira descrição em 1976 e foi corroborada pela observação de melhora da sintomatologia nasossinusal com uso de aspirina para o tratamento de outras doenças sistêmicas.^{464,465}

Metodologia da dessensibilização

As drogas utilizadas para a dessensibilização são a aspirina e a aspirina lisina. A melhora obtida com esse processo é do-

se-dependente. Após a interrupção da dose de manutenção, em poucos dias os sintomas nasais recorrem. Independentemente da via, não há uma dose predefinida para o início da dessensibilização nem para sua manutenção diária. Os protocolos são baseados na administração controlada e progressiva de pequenas doses crescentes de AAS ingeridas no período de dois a três dias, concluída pela tolerância de 3 horas sem apresentar reação adversa após a ingestão de 650 mg. O procedimento deve sempre ser realizado em ambiente hospitalar devido à possibilidade de ocorrência de reações adversas graves, que variam de 12,5% a 23%.^{464,466,467} A manutenção é feita pela administração diária de doses de 100 a 300 mg.

A dessensibilização padrão é feita com uso da aspirina via oral por três a cinco dias; depois, a dose deve ser mantida diariamente.⁴⁶⁸ Em razão dos efeitos gastrointestinais, aproximadamente 30% dos pacientes interrompem o tratamento, com redução para 9% de abandono quando os inibidores da bomba de prótons são utilizados.^{464,468} A aspirina lisina via nasal tem sido mais empregado em estudos recentes, proporcionando menor risco de efeitos adversos, como demonstrado no estudo de Miller et al.⁴⁶⁹ Os autores avaliaram 150 pacientes, dos quais apenas três apresentaram reação adversa com dose superior a 375 mg de aspirina. Na via inalatória, utilizando aspirina lisina, o efeito adverso geralmente é o broncoespasmo moderado reversível com beta-agonista; já na via endovenosa não há maior incidência de efeitos adversos que as demais, apresentando a vantagem da interrupção da infusão se efeitos adversos graves ocorrerem.⁴⁷⁰ Quaisquer das vias utilizadas necessitam de supervisão devido ao risco desses efeitos adversos graves, que podem ocorrer a partir da ingestão de 30 a 150 mg de aspirina.⁴⁶⁴ A associação do cetorolaco intranasal no teste de dessensibilização mostrou-se efetivo, seguro e mais rápido para se atingir a dose de dessensibilização da aspirina, sendo que nos protocolos estudados, o cetorolaco é usado em quatro doses crescentes, no intervalo de 30 minutos e, após, introduz-se a aspirina oral.^{471,472}

Mecanismo da dessensibilização

O mecanismo da dessensibilização é baseado no bloqueio da via lipoxigenase. Foi demonstrada redução do leucotrieno B4 e tromboxano B4 em modelo de células cultivadas após a dessensibilização, assim como a diminuição da responsividade brônquica para o leucotrieno B4 após iniciar-se a dessensibilização.⁴⁷³ O eosinófilo também tem sido correlacionado, por meio de sua ativação após a dessensibilização intranasal, com a aspirina lisina, que se mantém tanto na fase inicial quanto na tardia. O cisteinil leucotrieno também foi aumentado na fase inicial, mas não se manteve na fase tardia.⁴⁷⁴ Rizk sugere a possibilidade de inibição das vias bioquímicas intracelulares envolvendo a IL-4 e a IL-13.⁴⁶⁴ Em estudo recente, ficou postulado que a ingestão de aspirina diminui a ativação da tirosina quinase, que inibe a fosforilação da STAT6, reduzindo a produção da IL-4 com consequente queda da produção da cisteinil leucotrieno (CysLt) e da expressão do receptor CysLt, finalizando com a redução do tecido inflamatório.⁴⁷⁵ Os autores têm encontrado melhora significativa da sintomatologia quando se realiza a dessensibilização por tempo prolongado, no período de um a seis anos, com redução significativa do uso de corticoide oral

para a asma, da dosagem do corticoide nasal, do número de infecções, da necessidade de realização de cirurgia nasal por ano, de hospitalização e do olfato nesses pacientes.⁴⁶³ A efetividade da dessensibilização também foi evidenciada na avaliação da taxa de recorrência dos pólipos. Essa taxa, em um e seis anos, no grupo de pacientes submetidos à dessensibilização, foi de 6,9% e 65%, enquanto no grupo sem dessensibilização foi de 51,3% e 93,5%, respectivamente, além de diminuir a perspectiva de custo, pelo valor da aspirina e pela redução de internações e cirurgias.^{463,476}

Assim, a dessensibilização mostra-se uma opção de tratamento para os casos de maior morbidade, obtendo-se mais melhoras significativas para os sintomas nasossinais do que para a asma. O uso da aspirina lisina e do cetorolaco intranasal pode contribuir para a redução dos efeitos adversos da dessensibilização. Entretanto, novos estudos devem ser realizados para a padronização da metodologia e da dose de manutenção da aspirina a ser utilizada.

Antifúngicos

Apesar de vários estudos demonstrarem a coexistência de fungos no nariz, tanto em indivíduos saudáveis quanto naqueles com RSC, ainda há quem recomende o uso de antifúngicos tópicos para o tratamento dessa doença.⁴⁷⁷ O uso de anfotericina B tópica nasal associou-se com menor recorrência de PNS e melhora dos sintomas e dos aspectos tomográficos, principalmente quando administrada com acetilsalicilato de lisina, de acordo com estudos sem grupo-controle.^{432,478-481} A irrigação nasal com uma suspensão de anfotericina B duas vezes ao dia por quatro semanas, mostrou resolução da PN em 39% dos casos.^{432,479} No entanto, estudos grupo-controle subsequentes utilizando anfotericina B tópica (irrigação ou *spray*) demonstraram não haver efeito benéfico significativo para pacientes com RSCcPN ou RSCsPN. Não houve diferença nos marcadores inflamatórios do grupo-controle com o uso dos antifúngicos, além da cicatrização ser melhor no grupo-controle.^{212,432} Estudo duplo-cego randomizado salientou maior taxa de efeitos adversos, além de ausência de benefício com o tratamento com antifúngicos.⁴⁸² Outro estudo duplo-cego multicêntrico randomizado também mostrou não haver diferença na melhora dos sintomas no tratamento com anfotericina B, durante três meses, comparado ao placebo.²¹¹

Recentemente, três metanálises concordaram que, apesar da utilização do antifúngico tópico melhorar o aspecto radiológico, a sintomatologia não melhorou significativamente e ainda apresentou elevada taxa de efeitos colaterais.^{213,432,483-486} Alguns estudos, com o aumento da frequência e quantidade de anfotericina B tópica (quatro vezes ao dia por oito semanas), não obtiveram efeitos adicionais em comparação ao uso exclusivo de solução salina nasal no tratamento da RSC.^{208,210} O uso do antifúngico sistêmico, como a terbinafina oral, não mostrou melhora, mesmo nos casos de RSC com presença de fungo na pesquisa e cultura positiva.²⁰⁷

Os estudos também apresentaram alguns vieses devido à falta de padronização na forma de aplicação, na posologia do medicamento e no tempo de tratamento, que variou entre 4 a 80 semanas.⁴³² Além disso, questionou-se o armazenamento da anfotericina B, já que este medicamento perde sua estabilidade na exposição luminosa.⁴³² Dessa forma,

Shin et al. (2004)²⁰¹ realizaram um ensaio clínico prospectivo randomizado duplo-cego com grupo-placebo utilizando a anfotericina B por 12 meses e não encontraram benefício significativo nos 33 pacientes com RSCcPN.

Atualmente, a utilização do antifúngico nas terapias da RSC é muito limitada.^{207,212,213,432,477,478,483-487} Sacks et al. (2012)⁴⁸⁵ realizaram estudo clínico randomizado controlado com placebo para avaliar o tratamento da RSC com antifúngico tópico e/ou sistêmico e demonstraram que os efeitos colaterais superam os benefícios do tratamento com os antifúngicos. No entanto, outros estudos recentes encontraram, por meio de análise por PCR da secreção da cavidade nasossinusal, quantidade elevada de tipos incomuns de fungos (*A. alternata*, *C. cladosporioidie*, *C. herbarum*, *P. brevicompactum*, *P. crustosum* e *P. chrysogenum*) somente nos pacientes com RSC.^{483,488} Os autores relataram que existem subgrupos de pacientes com altíssima concentração desses fungos e outros sem fungos.⁴⁸⁸ Além disso, referem que estudos *in vitro* não apresentaram o espectro dos antifúngicos disponíveis e estes não foram testados para estas espécies incomuns. Portanto, pode ser que seja necessário mais de um antifúngico para erradicar o fungo existente na mucosa nasossinusal.^{483,486} Os autores discutiram, ainda, a possibilidade do insucesso no tratamento das RSC com antifúngico pela não erradicação total do fungo no nariz.^{483,488}

Khalil et al. (2011)⁴⁸⁴ avaliaram o tratamento com antifúngico na RSC fúngica alérgica recorrente após a sinusectomia endoscópica, utilizando antifúngico oral (itraconazol por três meses) e/ou antifúngico *spray* nasal (fluconazol em 500 mL solução salina fisiológica) e o mesmo antifúngico tópico por irrigação nasal. Como resultado, houve recorrência similar entre os pacientes que utilizaram placebo e itraconazol oral (67%). O grupo que menos apresentou recorrência foi o que usou fluconazol *spray* (10%), sugerindo que se realize a cultura para fungos, mesmo com a pesquisa de fungo negativa no anatomopatológico, quando se suspeita de rinossinusite fúngica alérgica (RFA). Também comentam que alguns autores defendem o uso de antifúngico tópico associado ao corticoide tópico nasal na RFA.^{489,490} Porém, outros estudos contradizem o uso do antifúngico tópico, relatando que este pode até piorar os sintomas e provocar efeitos colaterais deletérios, assim como o antifúngico sistêmico com a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Alguns autores encontraram bons resultados com itraconazol na RFA refratária.^{491,492} Rains e Mineck (2003)⁴⁹³ defendem a utilização da associação de itraconazol e corticoides orais e tópicos com a cirurgia endoscópica para o controle da RFA, considerando que nos casos refratários possa haver invasão mínima de fungo na mucosa nasossinusal. Os autores concluíram que o antifúngico fluconazol tópico (*spray* ou irrigação) pode reduzir significativamente a recorrência da RSCcPN após a sinusectomia endoscópica. Para eles, não há benefício em associar o tratamento sistêmico com itraconazol,⁴⁹³ acreditando que o antifúngico sistêmico não atinge o alvo, já que o fungo fica na superfície da mucosa sem penetrá-la e, portanto, não chega na corrente sanguínea; ou seja, o fungo atuaria como desencadeador de uma reação alérgica e não infecciosa.⁴⁹³ Para alguns autores, o tratamento convencional com corticoide tópico e antibiótico em pacientes no pós-operatório de RFA beneficia razoavelmente na prevenção da recorrência da polipose.^{484,493} Os resultados correlacionaram-se bem com os achados de um estudo rea-

lizado por Jen et al. (2004),⁴⁹⁴ que descobriram que 12 de 16 (75%) pacientes com rinossinite fúngica alérgica (RSFA) melhoraram após o tratamento com fluconazol *spray* nasal. Por outro lado, Weschta et al. (2004)⁴⁸² conduziram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e com antifúngico anfotericina B tópica em 60 pacientes com RSC, com resultados ineficientes.

Devido à controvérsia nos resultados desses estudos, acredita-se que existem diferentes genótipos e, conforme as influências ambientais e comportamentais, os diferentes fenótipos da RSC são gerados. Portanto, os fungos deixaram de ser o agente principal na fisiopatogenia da RSC e passaram a exercer influência restrita em um subgrupo denominado RFA. Tanto o tratamento com antifúngico tópico quanto sistêmico na RSC ainda não apresentaram evidência de sua eficácia na literatura atual.^{432,483-494}

Pré-operatório nos pacientes com indicação cirúrgica

As condutas empregadas no período pré-operatório da cirurgia da RSC não são uniformes e têm poucas publicações baseadas em evidências.

Combinações de antibióticos, esteroides, lavagens nasais e descongestionantes nasais são os medicamentos mais usados no manejo pré-operatório. A utilização de antibióticos para prevenir infecções pós-operatórias tem sido adotada em cirurgia endoscópica nasossinusal, uma vez que em 77% dos casos existem espécies potencialmente patogênicas na cavidade nasal, tais como *S. aureus*, *Klebsiella* spp. e/ou *Escherichia coli*. Além disso, os pacientes com RSC costumam receber cursos repetidos de antibióticos, o que favorece o desenvolvimento de espécies patogênicas resistentes. Embora os antibióticos sejam amplamente utilizados por cirurgiões no período pré-operatório com o objetivo de diminuir a inflamação ao minimizar a infecção e, portanto, melhorar o campo operatório, não existem ensaios clínicos justificando esta atitude, e somente alguns estudos têm examinado o manejo pós-operatório.⁴⁹⁵

Segundo Portela et al. (2012),⁴⁹⁶ 27% dos cirurgiões prescrevem antibióticos no pré-operatório e 35% no pós-operatório. Os fármacos utilizados eram amoxicilina-clavulanato, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, entre outros, por um período variável de 7 a 40 dias. Uma pesquisa recente entre membros da American Rhinologic Society constatou que cerca de 90% dos otorrinolaringologistas prescrevem antibióticos por três a quatro semanas no tratamento da RSC.⁴⁹⁷

Em algumas instituições, como a Stanford University e o Johns Hopkins Hospital, os pacientes são orientados sobre a possibilidade de uso de antibióticos no pré-operatório, na vigência de infecção ativa. No Brasil, o protocolo da USP propõe a amoxicilina-clavulanato, cinco a sete dias antes da cirurgia, para os pacientes com infecções inflamatórias graves.⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰

Maier e Strutz (1992)⁵⁰¹ desenharam um estudo com 106 pacientes, incluindo também os submetidos à parotidectomia e esvaziamento cervical. Trinta e seis pacientes do subgrupo cirurgia endoscópica nasossinusal foram randomizados, e receberam dose única de cefuroxima 1,5 g por via intravenosa no pré-operatório contra três doses adicionais a

cada 8 horas de pós-operatório. Não houve relato de infecção ou efeitos colaterais para qualquer paciente no subgrupo cirurgia endoscópica nasossinusal de ambos os braços de tratamento.

A antibioticoterapia profilática no transoperatório também é controversa. Alguns *guidelines*^{501,502} de profilaxia de antibióticos em cirurgia, como o da Surgical Infection Society Latin-America, não recomendam o uso de antibióticos em cirurgia endoscópica. No Brasil, entretanto, hospitais de primeira linha recomendam a administração de antibióticos profiláticos. A cefazolina tem ação contra estafilococos metilicinosensíveis e estreptococos (exceto *pneumococo* e alguns bacilos gram-negativos), sendo a primeira escolha para a profilaxia de cirurgias potencialmente contaminadas. A clindamicina pode ser utilizada em doentes alérgicos a beta-lactâmicos. A amoxicilina-clavulanato é a primeira escolha para cirurgias com risco de contaminação por micro-organismos anaeróbios. A profilaxia antibiótica deve ser utilizada durante a anestesia. A dose deve ser repetida se o tempo cirúrgico exceder a meia-vida do antibiótico ou ocorrer hemorragia importante (10-20% do volume de sangue), não necessitando de novas doses no pós-operatório.^{495,503-506}

Em relação aos corticosteroides no pré-operatório, os orais e tópicos têm efeito bem documentado na RSC, principalmente na polipose nasal bilateral. Não há, no entanto, padronização da dose e/ou do corticosteroide oral a ser utilizado. Alguns estudos demonstram a eficiência dos corticosteroides pré-operatórios na melhora no campo operatório, na diminuição do sangramento e no menor tempo cirúrgico.⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹

Wright e Agraval (2007)⁵⁰⁷ realizaram um estudo duplo-cego randomizado, controlado por placebo, em pacientes submetidos à cirurgia endoscópica com RSCcPN. Os participantes foram randomizados para receber 30 mg de prednisona ou placebo, durante cinco dias no pré-operatório e nove dias no pós-operatório. Em termos de sintomas pós-operatórios, não houve diferença entre os grupos de tratamento.

Outro ensaio clínico aleatório avaliou o efeito de uma dose única de prednisolona (1 mg/kg/dose 24 horas antes da cirurgia) vs. cinco dias de prednisolona (1 mg/kg/dia antes da operação) no pré-operatório de 80 pacientes com PN bilaterais. Os pacientes foram operados sob anestesia geral, utilizando-se o mesmo protocolo. A pressão sanguínea arterial média foi de 70-80 mmHg em ambos os grupos. A média de sangramento durante a operação foi 266,5 ± 96,31 mL no grupo A e 206 ± 52,81 mL no grupo B, com diferença significativa entre os grupos. Não houve diferença significativa entre os grupos na opinião dos cirurgiões sobre a qualidade do campo operatório. Em conclusão, ao contrário de uma única dose (1 mg/kg/dose), o tratamento com prednisolona (1 mg/kg/dia) por cinco dias pode reduzir a perda de sangue durante a cirurgia de forma mais eficiente, assim como melhorar a qualidade do campo operatório.⁵⁰⁸

Estudo duplo-cego, randomizado, analisou 70 pacientes com RSCcPN e RSCsPN. Desse grupo, 35 receberam furoato de mometasona (FM), e os outros 35 placebo, por quatro semanas antes da cirurgia endoscópica nasossinusal. O sangramento no grupo tratado com FM foi de 142,8 mL, menos do que no grupo-controle (170,6 mL). A diferença entre os grupos foi de 27,7 mL, estatisticamente significativa. O tempo de cirurgia foi de 59 minutos no grupo de FM e 70 minutos no grupo-controle. A diferença foi de 11,2 minutos,

estatisticamente significativa. A qualidade do campo cirúrgico endoscópico foi significativamente melhor para os pacientes tratados com FM. O uso de corticoide tópico FM no pré-operatório pode melhorar a visão endoscópica, reduzir o sangramento e diminuir o tempo de operação em pacientes com RSCcPN e RSCsPN submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais.⁵⁰⁹

Comentários

Embora haja controvérsias, em pacientes com RSCsPN com secreção purulenta pode ser utilizada amoxicilina com clavulanato 875 mg, de 12/12 horas, ou cefuroxima 500 mg de 12/12 horas, por 7-10 dias no pré-operatório e manter 7-21 dias no pós-operatório. Em alguns casos, podem ser prescritos fluorquinolonas ou macrolídeos.

Nos pacientes com RSCcPN, sugere-se a utilização de corticosteroides orais por três a cinco dias, com manutenção no pós-operatório, de acordo com a extensão da doença. Exemplo: prednisolona 0,50 mg/kg/dia.

A irrigação da mucosa nasal com soluções fisiológicas (isotônicas) e hipertônicas, com e sem conservantes, é uma medida clássica e segura no tratamento da RSC e bastante útil na mobilização das secreções e hidratação da mucosa nos períodos pré e pós-operatório. Não há evidências da sua ação em uso isolado.⁴¹¹

Avaliação pré-operatória segundo a idade do paciente e comorbidades

Para os pacientes que utilizam aspirina, ibuprofeno e outros anti-inflamatórios não hormonais, vitamina E, ginkgo biloba, ginseng e comprimidos de alho, recomenda-se a interrupção do uso de sete a dez dias antes da cirurgia, por aumentarem o tempo de coagulação, favorecendo os sangramentos. Se o paciente usar anticoagulante, interromper sete a dez dias antes da cirurgia endoscópica nasossinusal, se possível. Os tempos de tromboplastina parcial e protrombina devem estar normais. Os pacientes asmáticos ou com outras comorbidades devem estar compensados no pré-operatório. Por exemplo, os pacientes com asma podem manter os *sprays* broncodilatadores até o dia da cirurgia. Os que utilizam corticoides cronicamente recebem no pré-operatório imediato 100 mg de hidrocortisona endovenosa. A TC é primordial no planejamento cirúrgico e deve estar presente na sala cirúrgica. O paciente deve ser orientado quanto ao procedimento a ser realizado, aos passos da cirurgia e aos riscos inerentes ao procedimento. Recomenda-se o uso do termo de consentimento.

Tratamento cirúrgico: técnicas

Existem várias técnicas cirúrgicas descritas para serem abordadas nos pacientes com RSCcPN e RSCsPN, refratários ao tratamento clínico. É importante ressaltar que não existe uma técnica padrão-ouro que possa ser aplicada a todos os casos. Devido à carência de estudos randomizados e controlados, vários aspectos do manejo cirúrgico permanecem controversos. O mais importante deles é a extensão da dissecação cirúrgica. Em função disso, diretrizes atuais,

baseadas fundamentalmente em estudos de série de casos e opinião de *experts*, indicam que o manejo cirúrgico deve ser individualizado. A tendência atual na RSCcPN e RSCsPN é a dissecação cirúrgica, tanto quanto for a extensão da doença.¹

A via de acesso cirúrgico mais utilizada é a endonasal. Contudo, alguns casos podem requerer acessos externos ou combinados. Exemplos são as lesões laterais do seio maxilar ou frontal, ou mesmo diante da falta de reparos anatômicos seguros para a abordagem endonasal exclusiva. Independentemente da técnica e do instrumental utilizado, existe, claramente, uma curva de aprendizado em cirurgia endoscópica nasossinusal. É essencial que o cirurgião tenha conhecimento profundo da anatomia cirúrgica e que realize treinamento prévio em cursos específicos de dissecação do nariz e dos seios paranasais.

O tratamento cirúrgico da RSC evoluiu muito a partir do uso da endoscopia nasossinusal. A precisão de imagem proporcionada pelos endoscópios (óptica de 0 grau grande angular), assim como suas angulações (30, 45 e 70 graus), permite visualizar todos os detalhes e recessos das cavidades paranasais. Mais ainda, o desenvolvimento de outros equipamentos e instrumentais específicos para uso intranasal e sinusal (ex.: balões de dilatação, neuronavegador e microdebridador) possibilitam a realização de procedimentos cirúrgicos que variam desde a simples dilatação dos óstios de drenagem até a marsupialização completa dos seios paranasais para o interior da cavidade nasal.⁵¹⁰⁻⁵¹²

A seguir, serão revisadas brevemente as principais técnicas endoscópicas descritas para o tratamento cirúrgico da RSC.

A técnica mais amplamente utilizada para o tratamento cirúrgico da RSC é denominada *functional endoscopic sinus surgery* (FESS).⁵¹³ Contudo, a palavra funcional passou a ser bastante questionada, e muitos preferem hoje utilizar o termo ESS (*endoscopic sinus surgery*). Dessa forma, a mesma passará a ser referida como cirurgia endoscópica nasossinusal. A palavra funcional foi empregada por seus autores para diferenciar o procedimento das técnicas tradicionais, as quais preconizavam a remoção completa da mucosa dos seios paranasais para o tratamento da RSC. A técnica, como originalmente descrita por Messerlinger,^{513,514} visa à melhora de ventilação dos seios paranasais e, conseqüentemente, da função mucociliar, com a preservação da mucosa, tanto quanto possível. A remoção judiciosa de tecidos inflamados e osso para desobstruir e, quando necessário, alargar os óstios naturais de drenagem são as proposições básicas da cirurgia endoscópica nasossinusal.

A forma pela qual os cirurgiões realizam a cirurgia é muito variável, em especial o instrumental cirúrgico, os reparos anatômicos seguidos, os métodos de hemostasia, a seqüência e, principalmente, a extensão da dissecação. A maior parte dos cirurgiões segue a dissecação anteroposterior, por lamelas, conforme sistematizado por Stammberger et al. (1986).⁵¹⁴ primeiro, a apófise unciforme; depois, a bula etmoidal; e, na seqüência, a lamela basal e a esfenotomia. Outros têm como parâmetros principais os limites externos da dissecação, ou seja, a lâmina papirácea lateralmente, a concha média medialmente e a base do crânio posteriormente. Esta técnica é chamada de centrípeta.⁵¹⁵

A forma pela qual os cirurgiões manuseiam os óstios dos seios, em especial do maxilar, do frontal e do esfenóide, e também as alterações inflamatórias intrassinuais e a con-

cha média é muito variável. Independentemente da técnica utilizada, é vital que os óstios de drenagem naturais sejam incluídos nas disseções cirúrgicas para evitar fenômenos de recirculação de muco e perpetuação, ou mesmo piora do quadro crônico.

A cirurgia endoscópica nasossinusal tradicional tinha a proposição inicial focada na remoção da doença, particularmente localizada no complexo ostiomeatal, com o alargamento dos óstios naturais de drenagem e preservação máxima da mucosa nasossinusal. Rapidamente, o procedimento evoluiu para disseções e ressecções mais extensas, incluindo tecidos polipoides, osteíte e alargamento dos outros óstios naturais de drenagem, quando comprometidos. Outro objetivo da técnica passou a ser a possibilidade de maior penetração dos medicamentos tópicos no pós-operatório. Para isso, maiores aberturas dos seios paranasais são necessárias.⁴³⁶ Contudo, alguns autores optam pela cirurgia focada apenas nos espaços de transição dos seios paranasais (espaços pré-óstios de drenagem natural dos seios por onde circula o ar e drenam as secreções), independentemente da extensão da doença.^{516,517} Nesta técnica, definida como *MIST (minimally invasive sinus technique)*, os óstios de drenagem não são alargados e o procedimento é realizado em grande parte com o microdebridador. No extremo oposto, uma técnica chamada de nasalização é utilizada, em particular, no manejo cirúrgico da RSCcPN grave.⁵¹⁸ Ela consiste na esfenotomoidectomia completa com remoção da mucosa associada à ressecção total da concha média.

Um grande entrave para esta discussão é a total falta de estudos comparativos bem delineados que permitam um comportamento mais padronizado entre os cirurgiões. Mais importante ainda é a falta de compreensão precisa dos fatores etiológicos da RSC e a grande variabilidade e gravidade da doença entre os pacientes. Assim, os critérios de inclusão e exclusão dos estudos, muitas vezes, não levam em consideração, por exemplo, a presença ou não de polipose nasal associada, maior ou menor grau de eosinofilia, intolerância a anti-inflamatórios não esteroides, e assim por diante. O grande fator decisório para os cirurgiões são as alterações endoscópicas e tomográficas.

Por estes fatores e também diante de algumas evidências importantes é que as diretrizes atuais indicam que o tratamento cirúrgico deve ser individualizado à situação clínica do paciente.¹ Quanto maior a extensão da doença, maior parece ser a necessidade de extensão do procedimento.

Masterson et al. (2010)⁵¹⁹ compararam a etmoidectomia anterior com a completa em 149 pacientes portadores de RSCcPN submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal. O seguimento de três anos mostrou recidiva da polipose em 12,5% dos casos de pacientes submetidos à etmoidectomia anterior, contra 4% dos submetidos à etmoidectomia completa. O estudo mostrou também que, em mãos experientes, os índices de complicações são pequenos e independem da extensão do procedimento.

Mais recentemente, Wu et al. (2014)⁵²⁰ avaliaram os fatores que afetam o tempo para cirurgia revisional em pacientes com RSCcPN. Os autores observaram que a ressecção da concha média parece aumentar o tempo de efetividade da cirurgia endoscópica nesses casos. Isto está de acordo com os dados previamente descritos por Jankovski et al. (2006).⁵¹⁸

Vários estudos, fundamentalmente séries de casos, demonstraram taxas de sucesso bastante elevadas com a

cirurgia endoscópica nasossinusal, como tradicionalmente descrita, em média 88%.⁵²¹⁻⁵²³ Contudo, recentes avaliações mostram que, diante de um alto grau de inflamação de mucosa, os desfechos cirúrgicos são piores.⁵²⁴⁻⁵²⁶ Mais ainda, estes pacientes podem apresentar melhores resultados com cirurgia mais radical e extensa, como a mega-antrostomia maxilar endoscópica e o *lothrop* modificado endoscópico.⁵²⁷⁻⁵²⁹ Felizmente, aprimoramentos tecnológicos permitem que estas técnicas mais radicais possam ser realizadas com segurança por via endonasal endoscópica, em pacientes com RSC recalcitrante a tratamento medicamentoso e à cirurgia endoscópica tradicional.

O advento dos microdebridadores permitiu grande avanço nas cirurgias endonasais. Por facilitar a retirada de estruturas com segurança e rapidez, além de manter o campo limpo pela aspiração constante de sangue e secreções, o microdebridador é um auxiliar importante, especialmente nos casos de polipose extensa.⁵³⁰ O uso do neuronavegador, principalmente para cirurgias extensas ou casos de reoperação, em que há ausência de parâmetros anatômicos confiáveis, traz aumento significativo na segurança do procedimento.⁵³¹ Outra técnica utilizada é a sinuplastia com balões.⁵¹¹ O procedimento consiste na inserção de um cateter com balão de diferentes tamanhos pelo espaço de transição dos seios paranasais. Após certificação de sua localização no óstio de drenagem (transiluminação ou imagem), o mesmo é acionado para alargar os óstios, sem ressecção de tecidos. O procedimento é, então, viável para os seios maxilar, frontal e esfenoidal, não sendo útil para o etmoide. O procedimento é relativamente simples de ser realizado e é, teoricamente, interessante em função do menor trauma às estruturas intranasais sem doença e aos riscos de reações cicatriciais. Porém, os poucos estudos comparativos com as técnicas endoscópicas tradicionais falham, até o presente momento, em demonstrar resultados convincentes que justifiquem seu alto custo-benefício.^{511,532-534}

Muitos autores consideram os balões como instrumentos e não como uma técnica cirúrgica, da mesma forma que utilizam o microdebridador ou o neuronavegador, e realizam cirurgias chamadas de híbridas. Ou seja, em conjunto com a disseção tradicional endoscópica, por exemplo, do etmoide, os cateteres com balões são acionados para a dilatação dos óstios naturais de drenagem dos demais seios paranasais.⁵³⁵

Tratamento pós-operatório - tópico

Diversos produtos tornaram-se disponíveis para o tratamento tópico pós-operatório. Os mesmos podem ser aplicados em altos ou baixos volumes, com pressão alta, baixa ou negativa.⁵³⁶ A capacidade do fármaco em atingir a região anatômica apropriada nos seios paranasais tem sido tema de muitas pesquisas nos últimos cinco anos. A terapia tópica eficaz depende de vários fatores, como a técnica de aplicação, a anatomia nasossinusal pós-operatória e a dinâmica dos fluidos (volume, pressão e posição). Esses fatores combinados parecem ter impacto significativo sobre a efetividade da terapia tópica na mucosa nasossinusal doente.⁵³⁷⁻⁵⁴⁰

A remoção mecânica de muco, antígeno, poluentes, produtos inflamatórios e bactérias/biofilmes são os alvos do tratamento tópico. Essas intervenções, muitas vezes, dependem de soluções de pressão positiva de alto volume para fornece-

rem forças de cisalhamento que alterem a tensão de superfície entre ar e líquido. No entanto, a mesma abordagem pode não ser apropriada para a aplicação de composições farmacêuticas que necessitam de propriedades que visem à distribuição completa no seio paranasal, longo tempo de contato com a mucosa para a absorção local e desperdício mínimo.⁵³⁶

Considera-se muito importante continuar o tratamento clínico no pós-operatório em quase todas as formas de RSC. Atualmente, recomenda-se a lavagem salina nasal e os corticoides tópicos nasais após a cirurgia endoscópica nasossinusal para RSC.^{437,536}

O uso do medicamento diretamente no local da doença tem a vantagem de permitir doses locais elevadas e minimizar os efeitos colaterais.⁵³⁷

A distribuição da solução tópica para os seios não operados parece ser limitada. Assim, a cirurgia endoscópica nasossinusal é essencial para permitir a efetiva distribuição tópica para os seios paranasais.¹ A distribuição pós-operatória é superior com dispositivos de pressão positiva de alto volume.⁵³⁸⁻⁵⁴⁰ *Sprays* e gotas de baixo volume têm distribuição pobre e devem ser considerados como tratamento apenas para a cavidade nasal, especialmente antes da cirurgia endoscópica nasossinusal. Há dados limitados sobre o volume exato necessário para permitir a completa distribuição. Dentre as terapias tópicas utilizadas em pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal, é possível destacar:

Corticoide tópico

Há quatro estudos randomizados, duplo-cegos, controlados (placebo), nível 1b, avaliando o uso de corticoide tópico no período pós-operatório precoce. Três deles recomendam o uso de corticoide tópico,⁵⁴¹⁻⁵⁴³ e apenas um não demonstra benefícios.⁵⁴⁴

Rinossinusite crônica sem polipose nasossinusal

A eficácia dos corticoides tópicos foi investigada em diferentes pesquisas, e quase todas mostraram poder reduzir os sintomas do paciente.⁵⁴⁵ Estudos compararam a ação do tratamento clínico em pacientes não operados com o tratamento clínico após cirurgia endoscópica nasossinusal, mostrando que o segundo grupo tem melhor resposta ao tratamento e melhor função olfatória, baseados em critérios objetivos e subjetivos.⁵⁴⁵

Em pacientes portadores de RSCsPN, apenas os que tinham se submetido à cirurgia endoscópica nasossinusal prévia obtiveram melhora dos sintomas com o uso de corticoide tópico. Quando foram avaliados os tipos de corticoide, comparando os modernos (mometasona, fluticasona, ciclesonida) com os de primeira geração (budesonida, betametasona, triancinolona, dexametasona), não houve diferença significativa em relação aos sintomas nos dois grupos.¹ Recente revisão da Cochrane demonstrou que a aplicação de corticoide tópico em paciente com RSCsPN proporcionou maior benefício no controle de sintomas quando esta foi feita diretamente na cavidade sinusal, ao invés do uso de *sprays* nasais comuns.⁵⁴⁶

Rinossinusite crônica com polipose nasossinusal

Os corticoides tópicos nasais são medicamentos seguros para utilização no pós-operatório de pacientes com RSCcPN,

apresentando melhora significativa no tamanho dos pólipos, nos sintomas e na diminuição da recorrência dos pólipos no primeiro ano pós-cirurgia.⁵⁴⁷

Pacientes em pós-operatório de cirurgia nasossinusal responderam melhor aos corticoides tópicos do que os sem, na redução do tamanho dos pólipos. Contudo, melhorias nos sintomas e no fluxo de ar nasal não foram estatisticamente diferentes entre os dois subgrupos. Em estudo de Rowe-Jones et al. (2005),⁵⁴¹ 109 pacientes (77 dos quais tinham pólipos) foram randomizados para receber fluticasona *spray* no pós-operatório, com início em seis semanas após a cirurgia endoscópica nasossinusal. A mudança na escala visual analógica e as alterações endoscópicas dos pólipos foram significativamente melhores no grupo da fluticasona em cinco anos, enquanto mais cursos de prednisolona foram prescritos no grupo-placebo neste período.

Não parece haver benefício significativo dos corticoides modernos (mometasona, fluticasona e ciclesonida) sobre os de primeira geração (budesonida, beclometasona, triancinolona) para o sintoma final ou redução do pólipo.⁵⁴⁷

Antibiótico tópico

O uso de antibióticos tópicos é controverso, em função da escolha do agente antibacteriano a ser utilizado, da dosagem, do método de aplicação e se sua eficácia é melhorada em uma cavidade de pós-operatório. Estudos têm sido realizados com preparações tópicas de tobramicina, mupirocina, neomicina, bacitracina/colimicina e ciprofloxacino. As evidências são insuficientes para apoiar um benefício claro ao uso de antibióticos tópicos no pós-operatório da cirurgia endoscópica nasossinusal.⁴³⁷

Irrigação nasal com solução salina

Muitas teorias sobre o potencial benefício fisiológico da utilização da irrigação nasal com solução salina têm sido propostas, tais como melhora no *clearance* do muco, aumento da atividade do batimento ciliar, quebra e remoção de antígenos, biofilmes e mediadores inflamatórios e proteção direta da mucosa sinusal. O uso de irrigações salinas nasais tem sido recomendado por médicos otorrinolaringologistas, tanto como terapia adjuvante para os sintomas crônicos nasossinusais quanto para o pós-operatório e para umedecer e limpar coágulos e crostas nasossinusais, bem como para promover a cicatrização da mucosa.⁴³⁷

Soluções salinas isotônicas ou hipertônicas são frequentemente utilizadas sob a forma de ducha nasal (irrigação com seringas de grande volume e baixa pressão positiva, alcançando maior extensão de desbridamento mecânico), *spray* nasal ou nebulizador para o tratamento das doenças dos seios paranasais, principalmente como suplemento para outras terapias, como a cirurgia endoscópica nasossinusal.^{532,548}

A irrigação nasal com solução salina pode melhorar os sintomas da RSC, especialmente após a cirurgia nasossinusal.

A penetração de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas nos seios paranasais difere em pacientes submetidos ou não à cirurgia endoscópica nasossinusal, dependendo também do modo de aplicação.

Wormald et al. (2004)⁵⁴⁹ compararam a utilização de *spray* nasal, nebulização e ducha nasal em pacientes submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal. Cada método

foi testado usando um traçador de tecnécio. O acúmulo da radioatividade foi avaliado na cavidade nasal anterior, posterior, seios maxilares, esfenóide e frontal, além do recesso frontal. Apesar de a cavidade nasal ter sido bem irrigada pelas três técnicas, a ducha foi significativamente mais eficaz na penetração do seio maxilar e recesso frontal, quando comparada aos outros métodos. Os seios esfenoidais e frontais foram mal irrigados por todos os três métodos.

O valor da ducha nasal após a cirurgia foi avaliado em um ensaio clínico randomizado, cego e controlado. Duchas nasais foram utilizadas por 22 pacientes após cirurgia em um dos lados da cavidade nasal, três vezes por dia, durante seis semanas. A cavidade nasal oposta não era irrigada. A presença de aderências, pólipos, crostas, secreção ou edema foi avaliada três semanas e três meses após a cirurgia. Em três semanas, a ducha salina melhorou a presença de secreção ou edema, mas não teve efeito sobre as aderências ou crostas. Aos três meses, não houve diferenças significativas entre ambas as cavidades nasais.⁵⁵⁰

Um estudo que avaliou três ensaios clínicos randomizados em pacientes pós-cirurgia endoscópica nasossinusal mostrou que dois deles obtiveram melhores resultados com solução salina intranasal comparados com o grupo sem irrigação, enquanto o terceiro não demonstrou diferença no escore de sintomas entre pacientes que utilizaram solução salina, hipertônica ou sem irrigação. Os que usaram solução salina hipertônica apresentaram mais dor. No geral, as soluções salinas são bem toleradas. Os efeitos colaterais são raros, incluindo desconforto nasal, secreção, epistaxe, cefaleia e otalgia. A maioria dos estudos mostra melhora dos sintomas e da qualidade de vida com o uso da irrigação nasal, mas a superioridade da solução salina hipertônica em relação à isotônica ainda não está clara.⁵⁵¹

Rudmik et al. (2011)⁵⁵² revisaram seis estudos sobre os cuidados após a cirurgia endoscópica nasossinusal e verificaram que a maioria deles demonstrou melhora nos escores de sintomas com o uso de soluções salinas no pós-operatório. Dentre esses estudos, Liang et al. (2008)⁵⁵³ compararam irrigações de soluções salinas combinadas com desbridamento pós-operatório vs. apenas desbridamento, e observaram que o desbridamento pós-operatório combinado com o uso de irrigação de solução salina melhorou significativamente o aspecto endoscópico e os sintomas dos pacientes com quadro leve de RSC, embora não tenha sido observada melhora nos casos moderados e graves. Os autores concluíram que a irrigação nasal de solução salina é bem tolerada e melhora o aspecto endoscópico e os sintomas pós-operatórios precoces com nível de evidência 1b e 2b.⁵⁵² Lavagens nasais são, portanto, recomendadas para RSC em adultos no período pós-operatório.

Outros

- *Surfactante*: Não há estudos controlados e randomizados que recomendem o uso de surfactantes no pós-operatório (incluindo *baby shampoo*).^{554,555}
- *Antifúngicos*: Nenhum benefício foi encontrado em ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas para o uso de antifúngicos tópicos no pós-operatório de RSC.^{437,486}
- *Furosemida*: Com base nos dados atuais de pós-operatório nasal em longo prazo, o tratamento com a furosemida não é recomendado.⁵⁵⁶

- *Capsaicina*: Estudo randomizado e controlado foi realizado com pacientes em pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal usando capsaicina (algodão embebido) em meato médio em ambas as narinas por 20 minutos, uma vez por semana, por cinco semanas, comparando com o grupo-controle e mostrando no grupo tratado melhora do estadiamento da polipose. Seu grau de recomendação é C.^{1,556}

Comentários

A lavagem nasal com solução salina isotônica pode ser utilizada no pós-operatório imediato de RSC, assim como o corticoide tópico nasal, que pode ser iniciado após duas a três semanas de pós-operatório ou após o desaparecimento de crostas. Não há dados relevantes na literatura que apoiem o uso de outros agentes tópicos nasais no pós-operatório de RSC.

Tratamento pós-operatório - sistêmico

O tratamento sistêmico no pós-operatório da RSCcPN ou RSCsPN pode basear-se no uso de corticosteroides e antibióticos, e será discutido a seguir.

Corticosteroide (CE)

Após o tratamento cirúrgico da RSC, os corticosteroides sistêmicos podem ser utilizados basicamente de duas formas: em doses curtas, entre 7 e 14 dias, com manutenção da dose por todo o tratamento; ou em períodos maiores, utilizando-se doses decrescentes.^{556,557} O principal papel dos corticosteroides neste tipo de doença é o de reduzir o processo inflamatório da mucosa, proporcionando, consequentemente, melhores resultados cirúrgicos. Porém, o uso desta medicação ainda é evitado por muitos cirurgiões em função dos seus potenciais efeitos colaterais.

Um estudo nível 1b (randomizado, duplo-cego e placebo-controlado), conduzido por Wright e Agrawal (2007),⁵⁰⁷ avaliou os resultados endoscópicos no pós-operatório de pacientes com RSCcPN que utilizaram 30 mg/dia de prednisona cinco dias antes da cirurgia e mais 30 mg/dia nove dias após a cirurgia. Além do melhor *status* intraoperatório dos pacientes que utilizaram o corticosteroide, os resultados demonstraram significativa melhora na aparência endoscópica da mucosa até seis meses do pós-operatório, e mais evidente na segunda semana. É importante ressaltar que, em relação aos sintomas pós-operatórios, não houve diferença entre os grupos tratados. Ambos os grupos (placebo e prednisona) apresentaram melhora significativa no pós-operatório quando comparados com o pré-operatório.

Após cuidadosa avaliação dos riscos e benefícios, pode-se considerar o uso de corticosteroide oral por curto período de tempo com o intuito de minimizar a inflamação durante o período de cicatrização e prevenir complicações relacionadas com o edema de mucosa e crostas, especialmente nos casos de RSCcPN.⁵⁵⁶

Em relação ao uso de CE no pós-operatório do paciente com RSFA, muitos estudos não placebo-controlados mostraram efeito positivo.⁵⁵⁸⁻⁵⁶⁰ Rupa et al. (2010),⁵⁶¹ em estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado (nível 1b), compararam os resultados de pacientes

submetidos à cirurgia com diagnóstico de RSFA. Um grupo de pacientes recebeu 50 mg de prednisolona via oral por dia, por seis semanas, e, posteriormente, doses decrescentes por mais seis semanas, enquanto outro grupo recebeu placebo por 12 semanas. Após este período houve melhora significativa dos sintomas e do exame endoscópico no grupo que fez uso de CE. Todos os pacientes receberam CE tópico e antifúngico sistêmico (itraconazol) por 12 semanas. Com 18 meses de pós-operatório, os pacientes que pararam com todo o tratamento, incluindo CE tópico, apresentaram recorrência da doença. Fica, portanto, difícil de avaliar se o tratamento com CE oral por 12 semanas teve impacto na evolução aos 18 meses.

Antibiótico

A finalidade do uso de antibiótico no pós-operatório é a de prevenir infecção da secreção retida nos seios paranasais imediatamente após a cirurgia. Se houver presença de secreção purulenta durante o procedimento cirúrgico, antibióticos deverão ser prescritos, baseando-se na cultura e no antibiograma. Caso contrário, antibióticos efetivos contra os patógenos mais comuns deverão ser empregados.⁵⁵⁷ Uma metanálise e revisão sistemática, publicada em 2011, e que incluiu três artigos, demonstrou que o uso de antibióticos usados profilaticamente no período pós-operatório não mostrou redução estatisticamente significativa de infecção, escores endoscópicos e sintomas.⁵⁶² Vale citar o estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (nível 1b) conduzido por Albu et al. (2010),⁵⁶³ que avaliou o protocolo do uso de amoxicilina 625 mg duas vezes ao dia, por duas semanas, no pós-operatório. Os resultados mostraram melhora dos sintomas nos primeiros cinco dias e da aparência endoscópica nos 12 primeiros dias. Além disso, houve redução significativa da formação de crostas. Outro estudo nível 1b avaliou o uso de antibiótico por apenas dois dias do pós-operatório e não observou resultado efetivo.⁵⁶⁴

Em relação ao uso dos macrolídeos por longos períodos (12 semanas) no pós-operatório, há apenas um estudo nível 1b, publicado em 1995, que encontrou benefícios.⁵⁶⁵ Uma vez que não há outro estudo específico mensurando o efeito deste medicamento especificamente no pós-operatório, têm sido utilizados macrolídeos por longa data, independentemente do período pós-operatório. Neste sentido, as evidências são contraditórias e, à luz do conhecimento atual, apontam para possíveis resultados positivos em pacientes com RSCsPN e IgE normal.^{426,427}

Comentários

Apesar dos poucos dados na literatura sobre a eficácia dos antibióticos no pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal, acredita-se que eles possam melhorar os sintomas e a aparência endoscópica se utilizados por um período maior (pelo menos 14 dias), porém, sem dados conclusivos sobre a duração desses benefícios. Em geral, os derivados da penicilina, em especial a amoxicilina-ácido clavulânico e o axetil-cefuroxima, são os mais utilizados.

Antifúngicos

Kennedy et al. (2005)²⁰⁷ realizaram um único estudo controlado (1b) comparando o uso do antifúngico terbinafina com

placebo em pacientes com RSCcPN que apresentavam ou não positividade para fungos. Os resultados mostraram que a terbinafina não melhorou os sintomas ou os achados radiológicos pós-operatórios, mesmo nos casos em que a cultura foi positiva para fungo. Uma série de outros estudos não controlados apresentou resultados conflitantes sobre uso de antifúngico sistêmico no pós-operatório da RSC, alguns deles mostrando efeitos colaterais importantes de tal medicação.^{492,493,561,566} Baseado nos dados atuais, o uso de antifúngico sistêmico no pós-operatório de RSCcPN não é recomendado.¹

Aspectos especiais das rinosinusites nas crianças

Epidemiologia

Crianças menores de 5 anos de idade apresentam, em média, entre dois e sete episódios de infecções de vias aéreas superiores (IVAS) ao ano.^{567,568} Caso estejam frequentando escolas e creches, os episódios aumentam para até 14 vezes ao ano.⁵⁶⁹ Estima-se que 4% a 7,3% das IVAS evoluam para RSA bacteriana, ocorrendo com maior frequência em crianças no primeiro ano de vida e que frequentam creches.⁵⁷⁰

Seios paranasais na criança

Nem todos os seios paranasais estão desenvolvidos ao nascimento.

- Seio frontal: Inicia seu desenvolvimento aos 4 anos de idade, tendo crescimento lento após essa idade. Apenas 20-30% das crianças com 6 anos de idade têm seio frontal visível radiologicamente. Mais de 85% vão apresentar pneumatização do seio frontal à TC na idade de 12 anos.⁵⁷¹
- Seios etmoidal e maxilar: Já se encontram desenvolvidos o suficiente ao nascimento. São os que têm significância clínica nas rinosinusites. Os seios etmoidais crescem rapidamente até os 7 anos de idade e completam seu desenvolvimento ao redor dos 15-16 anos. O seio maxilar já está habitualmente pneumatizado ao nascimento, e seu volume aos 2 anos de idade é de cerca de 2 mL, aos 9 anos 10 mL, e 14,8 mL aos 15.⁵⁷² A maior parte do crescimento após os 12 de anos de idade ocorre na porção inferior, com a pneumatização do processo alveolar após a segunda dentição. O assoalho do seio maxilar, que na criança se encontra superior ao nível do assoalho da cavidade do nariz, vai abaixando, e, na vida adulta, estará cerca de 4-5 mm inferior à cavidade do nariz.
- Seio esfenoidal: Ao nascimento, o seio esfenoidal é uma pequena evaginação do recesso esfenoidal. Aos 7 anos, ele se estende posteriormente, e aos 8, cerca de 85% dos pacientes apresentam pneumatização visível à TC;⁵⁷¹ atinge seu desenvolvimento ao redor dos 15 anos de idade, mas pode continuar a crescer até a vida adulta.

Definição e classificação da rinosinusite aguda na criança

A RSA na criança é definida e classificada da mesma forma que no adulto.

Diagnóstico

O diagnóstico clínico de RSA na criança não é fácil. Muitos sintomas são comuns a outras doenças na infância, como os resfriados, as gripes e a rinite alérgica. Além disso, existem as limitações e dificuldades do exame clínico na população pediátrica.

Sinais e sintomas mais frequentes

Os estudos em crianças com RSA mostram que o quadro clínico frequentemente inclui febre (50-60%), rinorreia, (71-80%), tosse (50-80%) e dor (29-33%),³⁸ além de secreção e obstrução nasal.¹⁹ Em crianças até a idade pré-escolar, o sintoma de dor tem baixa prevalência, sendo substituído pela tosse. Já para as crianças em fase escolar e adolescentes, o sintoma de dor torna-se mais comum.

Embora não haja muitos estudos, a maioria dos profissionais médicos e *guidelines* recomendam que o diagnóstico de RSA bacteriana seja clínico, baseado no tempo de evolução (sintomas de IVAS além de dez dias de duração), pelo início abrupto de sintomas com forte intensidade (já nos primeiros quatro dias), ou pela piora dos sintomas após o período inicial de melhora no decorrer de um IVAS, conhecida como dupla piora. Podem fazer parte dos sintomas e sinais a febre alta, a secreção purulenta nasal abundante, o edema periorbitário e a dor facial.^{1,19,573-576}

Exame clínico

Além dos sinais e sintomas já mencionados, a endoscopia nasal auxilia no diagnóstico e na diferenciação entre viral e bacteriana, valorizando a visualização da secreção nasal e na rinofaringe. Quando positiva para RS aguda bacteriana (secreção purulenta drenando do meato médio), confirma o diagnóstico. No entanto, nem sempre é de fácil realização na população infantil. Além disso, a despeito da alta especificidade, apresenta baixo grau de sensibilidade, pois um exame negativo não exclui o diagnóstico de RSAB.

Estudo por imagem

Há praticamente um consenso entre os *guidelines* mais recentes de que o diagnóstico da RSA não deve ser baseado em exames radiológicos, particularmente das radiografias simples.^{1,573,576}

Processos virais em crianças frequentemente envolvem os seios paranasais. Crianças com sintomas de IVAS com pelo menos seis dias de quadro clínico costumam apresentar sinais de anormalidade em todos os seios, o maxilar e o etmoidal, o esfenoidal e o frontal, em ordem de frequência. O velamento é inespecífico, podendo ocorrer em processos virais, bacterianos, alérgicos, tumorais, ou ainda por não formação do seio em específico.

Estudos tomográficos em crianças com quadro clínico sugestivo de RSA demonstraram que mesmo os quadros mais importantes apresentam regressão significativa das alterações após duas semanas.⁵⁷⁷ As indicações de TC nos quadros agudos sinusais devem, portanto, ser reservadas para os pacientes que não melhoram e persistem com sin-

tomas após terapia adequada, e naqueles com suspeita de complicação.⁵⁷⁴

Diagnóstico diferencial

O principal diagnóstico diferencial da RSA na criança é a adenoidite aguda infecciosa, pois pode apresentar sinais e sintomas muito parecidos, incluindo secreção posterior e tosse. É provável que exista alta porcentagem de associação das duas doenças, embora essa diferenciação seja muito difícil na prática clínica. Estudos mostram que, em crianças que apresentam sintomas por mais de dez dias, cerca de 89,2% apresentam RSA, e 19,2% adenoidite associada. Adenoidite, isoladamente, está presente em cerca de 7% das crianças. Pacientes mais jovens (2-5 anos de idade) apresentam associação de RSA e adenoidite com maior frequência.⁵⁷⁸ Na prática clínica, o diagnóstico diferencial nem sempre é necessário, uma vez que o tratamento é o mesmo para as duas entidades.

Outro diagnóstico diferencial menos importante seria o de corpo estranho nasal. Nesses casos, a secreção costuma ser fétida e quase sempre unilateral.

Bacteriologia

Os agentes etiológicos mais frequentes na RSA bacteriana em crianças são o *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* e anaeróbios.^{19,579}

Tratamento medicamentoso da rinosinusite aguda em crianças

A maioria é autolimitada, resolvendo-se espontaneamente.¹

Antibióticos

Resultados de metanálise sugerem que a taxa de resolução e melhora da RSA entre 7 e 15 dias é discretamente maior quando são utilizados antibióticos.⁵⁷⁹ Por esta razão, acredita-se que os antibióticos devam ser reservados para casos mais graves ou na presença de moléstias concomitantes que poderiam ser exacerbadas com a RSA, como, por exemplo, asma e bronquite crônica.^{1,573,575} Entretanto, ainda não existe consenso universal sobre os antibióticos a serem utilizados na RSA.

De forma geral, a amoxicilina (40 mg/kg/dia ou 80 mg/kg/dia) ainda é considerada um tratamento inicial racional na maioria dos estudos. Amoxicilina/clavulanato e cefalosporinas são consideradas boas opções contra produtores de beta-lactamase,¹ devendo ser indicados em casos de falhas no primeiro tratamento.

De forma semelhante às recomendações para otite média aguda, também na RSA existe a opção de uma dose única de ceftriaxona 50 mg/kg EV (endovenosa) ou IM (intramuscular) para as crianças que apresentam vômitos e que são incapazes de tolerar medicação oral.⁶²⁻⁶⁴ Se houver melhora clínica em 24 horas, o tratamento é completado com antibiótico oral.⁵⁷⁵

Em relação aos pacientes alérgicos à penicilina, existe certa controvérsia entre os *guidelines* internacionais mais recentes. Alguns consideram a sulfametoxazol-trimetoprim, macrolídeos e clindamicina boas opções¹ nestas situações; outros não recomendam o uso de sulfametoxazol-trimeto-

prim e macrolídeos em decorrência da resistência crescente do *Pneumococo* e *H. influenzae* a estes medicamentos, sugerindo uma quinolona, como a levofloxacina, como alternativa, especialmente em crianças maiores, mesmo em vista da toxicidade, do custo e da resistência emergente.^{580,581}

Não existem revisões sobre a duração ideal do tratamento. Recomendações baseadas em observações clínicas têm variado muito, de 10-28 dias de tratamento. Uma sugestão tem sido manter a terapia por sete dias após a resolução dos sintomas.⁵⁸²

Corticosteroides intranasais

O corticosteroide intranasal por três semanas, associado ao antibiótico, parece apresentar vantagens em relação ao tratamento de RSA em crianças e adolescentes com antibiótico isoladamente, principalmente em relação à tosse e secreção nasal.^{85,92,95}

Existe também alguma evidência, baseada em um único estudo duplo-cego e randomizado, que em pacientes maiores de 12 anos a dose dobrada de corticosteroide intranasal, como única droga, pode ser mais efetiva no controle da RSA do que o tratamento com antibiótico isolado.⁸⁵

Terapia adjuvante

Revisão sistemática da literatura em relação à eficácia de descongestionantes, oral ou intranasal, anti-histamínicos e irrigação salina não demonstra evidências de eficácia em crianças com RSA.¹⁰⁰

Rinossinusite aguda recorrente (RSAr)

A maioria dos autores aceita que a RSAr seja definida por episódios agudos, que duram menos que 30 dias e apresentam intervalos de pelo menos dez dias com o paciente totalmente assintomático. Segundo alguns autores, o paciente deveria apresentar pelo menos quatro episódios ao ano para preencher os critérios de recorrência.⁵⁷⁵

Assim como nos quadros crônicos, deve-se procurar afastar algumas causas de origem sistêmica. A investigação deve incluir os processos alérgicos, com a realização de testes específicos; as deficiências de imunoglobulinas, com pesquisa quantitativa, particularmente a IgA e IgG; fibrose cística; refluxo gastroesofágico; e doenças ciliares.⁵⁸³ A hipertrofia, mesmo que discreta, de tonsilas faríngeas também deve ser considerada, pela possibilidade de a mesma atuar como um reservatório de patógenos. Fatores anatômicos, embora considerados de pouca relevância na criança, também devem ser afastados (concha bolhosa, desvios septais etc.). Nesses casos, a TC, a endoscopia nasal e ou a RM poderiam auxiliar no diagnóstico do processo obstrutivo e malformações.

A bacteriologia é a mesma das RSA e, portanto, o tratamento da fase aguda deve seguir os mesmos preceitos.⁵⁸⁴ Infelizmente, é necessário reconhecer que muitos antibióticos em curtos intervalos de tempo podem contribuir para a resistência bacteriana. A profilaxia com antimicrobianos deve ser reservada para casos excepcionais, geralmente com doenças de base confirmadas, particularmente as imunodeficiências.

Como medidas profiláticas gerais, recomendam-se a vacinação anual para Influenza e a vacina para *pneumococo*. Casos em que a rinite alérgica ou o refluxo gastroesofágico estão asso-

ciados, a frequência dos eventos de agudização diminui quando a doença associada é tratada. Vários estudos têm demonstrado que medicações imunoestimulantes, como os lisados bacterianos, auxiliam no controle das IVAs virais e bacterianas recorrentes, e podem ser um adjuvante no controle das RSAr.¹¹³

Particularidades da rinossinusite crônica na criança

A RSC em crianças não é uma entidade tão estudada quanto em adultos, e sua prevalência ainda não está totalmente estabelecida. Acredita-se que vários fatores contribuam para a doença, incluindo os bacteriológicos e inflamatórios, e que a tonsila faríngea seja um fator importante nesta faixa etária. O tratamento é principalmente medicamentoso, e a terapia cirúrgica é reservada para a minoria dos pacientes.

Definição

A RSC em crianças é definida, semelhante à dos adultos, como uma inflamação da mucosa nasal e dos seios paranasais, com período de duração superior ou igual a 12 semanas, sem períodos de melhora.¹

Fisiopatologia

Fatores anatômicos

Não está claro se as anormalidades anatômicas contribuem, de alguma maneira, no desenvolvimento e na manutenção da RSC em crianças. Os estudos sugerem que, apesar da ocorrência comum desses fatores anatômicos (concha bolhosa, hipertrofia de conchas, desvios septais etc.), eles parecem não se correlacionar com o grau e a existência de RSC.¹

Papel da adenoide

Estudos relacionados com o papel das adenoides na RSC estão sendo realizados, mas ainda são limitados. Eles sugerem um papel para as adenoides em pacientes com RSC, tanto do ponto de vista bacteriológico como imunológico. Todos confirmam que, independentemente do tamanho da tonsila faríngea, elas podem servir como reservatório bacteriano para infecções sinusais.^{585,586}

Rinite alérgica

Aparentemente, crianças com RSC apresentam RAST (teste de IgE específico) positivo na mesma proporção da população geral, sugerindo que a relação causal entre alergias e RSC em crianças ainda seja controversa, e que muito provavelmente não exista.^{587,588}

Asma

A asma é uma doença comumente associada com RSC na faixa etária pediátrica. No entanto, as limitações da maioria dos estudos disponíveis incluem a falta de bons controles ou randomização para diferentes modalidades de tratamento

e, portanto, a relação entre RSC e asma em crianças ainda precisa ser mais bem estudada.

Doença do refluxo gastroesofágico

A DRGE também tem sido associada com rinosinusite em vários estudos. Apesar de algumas evidências suportarem a associação entre DRGE e RSC, mais estudos controlados serão necessários para reforçar tal associação e validá-la. Portanto, tratamento antirrefluxo de rotina das crianças com RSC não se justifica.¹

Imunodeficiência

Estudos em crianças com RSc e RSC têm demonstrado porcentagem razoável de disfunção imunológica, incluindo diminuição nos níveis de IgG3, IgA e IgG1, com fraca resposta à vacina pneumocócica e baixos níveis de imunoglobulina em resposta a vacinas normais. Por essa razão, recomenda-se avaliar a função imune na criança com RSC recorrente com dosagens de imunoglobulinas e títulos para tétano e difteria, bem como títulos para *pneumococo*. Se as respostas forem anormais, deve-se repetir os exames após a vacinação antipneumocócica.¹

Discinesia ciliar primária

O diagnóstico deve ser suspeitado em criança com asma atípica, bronquiectasia, tosse crônica produtiva, RSC e otite média grave (especialmente com drenagem crônica em crianças com tubos). O diagnóstico específico requer o exame dos cílios por meio de microscopia eletrônica, que é geralmente disponível em centros especializados.¹

Fibrose cística

A prevalência de RSC nesses pacientes é alta, e pólipos nasais ocorrem entre 7-50% dos afetados.^{589,590} Essa é uma das poucas causas de PN em crianças, de achado incomum, e quando presente, deve levar à suspeita de fibrose cística ou RSFA, que também se apresenta com quadro clínico bastante singular, incluindo PN e imagens de TC e RM características.⁵⁹¹

Quadro clínico e diagnóstico

O diagnóstico clínico da RSC em crianças é ainda considerado um desafio, pois muitas vezes se sobrepõe ao de outras doenças comuns na infância, tais como infecções virais do trato respiratório superior, hipertrofia das tonsilas faríngeas/adenoidite e rinite alérgica. Os sinais e sintomas mais importantes incluem bloqueio/obstrução/congestão nasal, rinorreia (anterior/posterior), ± dor/pressão facial, tosse ± e/ou sinais endoscópicos da doença. A TC pode mostrar alterações relevantes dos seios paranasais.¹

Exames de imagem

Estudos que examinaram a incidência de anormalidades nos seios paranasais na TC, obtidos por razões clínicas não relacionadas com a RSC em crianças, têm mostrado uma por-

centagem de anormalidades radiográficas sinusais que varia de 18%^{2,3} a 45%, porcentagens essas semelhantes às encontradas em crianças com sintomas de RSC. Isso demonstra que o valor da imagem é relativo e deve ser sempre ser analisado em conjunto com o quadro clínico.

Bacteriologia

Existem poucos estudos sobre a bacteriologia da RSC na criança. Os micro-organismos já encontrados em aspirados ou intraoperatoriamente incluem: *S. alfa hemolíticos* e *Staphylococcus aureus*; *S. pneumoniae*; *H. influenzae* e *M. Catarrhalis*; assim como organismos anaeróbicos, como bacteroides e fusobactérias Brook I.⁵⁹²⁻⁵⁹⁴

Tratamento

Medicamentoso

Os estudos existentes demonstram que o tratamento da RSC em crianças com antibióticos por período curto de tempo não é justificável.¹ Por outro lado, tanto o corticosteroide nasal quanto a solução salina têm demonstrado benefício, sendo considerados tratamento de primeira linha para essa doença, com ou sem pólipos.^{595,596}

Cirúrgico

A abordagem cirúrgica deve ser sempre reservada para casos especiais, ou seja, crianças que não responderam ao tratamento clínico adequado. Os estudos mostram melhora significativa do quadro clínico e da qualidade de vida, sem que haja repercussões negativas em relação às sequelas osteoesqueléticas faciais.⁵⁹⁷ Infelizmente, a maior parte dos estudos que sustentam esta recomendação não é prospectiva randomizada. De forma geral, a abordagem cirúrgica, quando indicada, pode consistir, inicialmente, de uma adenoidectomia⁵⁹⁷ com lavagem de seio maxilar.⁵⁹⁸ A cirurgia pode ser feita com ou sem dilatação por balão,^{599,600} seguida de cirurgia endoscópica dos seios paranasais, no caso de recorrência dos sintomas.⁶⁰¹ Nos casos de crianças com fibrose cística, PN, pólipos antrocoanal ou rinosinusite fúngica alérgica, a cirurgia endoscópica é a opção inicial. Talvez, estudos futuros comparativos entre os diversos métodos de tratamento, com questionário de sintomas padronizado pré e pós-operatório, possam orientar a melhor abordagem terapêutica nos pacientes pediátricos com RSC.

Referências

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis 4 and nasal polyps 2012. *Rhinology Suppl.* 2012;23:1-298.
2. Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VMGD, Cursino MMP, Mendes Neto JA, Gregorio LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:663-9.
3. Hopkins C. Patient reported outcome measures in rhinology. *Rhinology.* 2009;47:10-7.
4. Morley AD, Sharp H. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best? *Clin Otolaryngol.* 2006;31:103-9.

5. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. *Rhinology*. 2010;48:344-7.
6. Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. *Scand J Prim Health Care*. 2009;27:18-24.
7. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis*. 2005;41:490-7.
8. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:168-9.
9. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:183-91.
10. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in south-western Finland. *Scand J Infect Dis*. 1990;22:563-8.
11. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:429-33.
12. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;114:239-41.
13. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, Kern J, Deckovic-Vukres V, Pucarin-Cvetkovic J, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. *Am J Ind Med*. 2004;46:472-9.
14. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? *Am J Epidemiol*. 1999;150:1223-8.
15. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health*. 1990;45:53-8.
16. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2010;120:631-4.
17. Bomeli SR, Branstetter BFT, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 2009;119:580-4.
18. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA. Maxillary sinus findings in the elderly: a panoramic radiographic study. *J Contemp Dent Pract*. 2009;10:E041-8.
19. Lin SW, Wang YH, Lee MY, Ku MS, Sun HL, Lu KH, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:70-5.
20. Eccles R. Mechanisms of the symptoms of rhinosinusitis. *Rhinology*. 2011;49:131-8.
21. Melvin TA, Lane AP, Nguyen MT, Lin SY. Allergic rhinitis patients with recurrent acute sinusitis have increased sinonasal epithelial cell TLR9 expression. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142:659-64.
22. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, Panogeorgou T, Margaritis V, Naxakis S, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2009;88:E17-9.
23. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? *Am J Rhinol*. 2008;22:122-4.
24. Mbarek C, Akrouf A, Khamassi K, Ben Gamra O, Hariga I, Ben Amor M, et al. Recurrent upper respiratory tract infections in children and allergy. A cross-sectional study of 100 cases. *Tunis Med*. 2008;86:358-61.
25. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang SJ, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101:240-7.
26. Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17:389-91.
27. Naclerio R, Blair C, Yu X, Won YS, Gabr U, Baroody FM. Allergic rhinitis augments the response to a bacterial sinus infection in mice: A review of an animal model. *Am J Rhinol*. 2006;20:524-33.
28. Blair C, Nelson M, Thompson K, Boonlayangoor S, Haney L, Gabr U, et al. Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:424-9.
29. Alho OP. Nasal airflow, mucociliary clearance, and sinus functioning during viral colds: effects of allergic rhinitis and susceptibility to recurrent sinusitis. *Am J Rhinol*. 2004;18:349-55.
30. 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;34:1649-54.
31. Ciprandi G, Ricca V, Tosca M, Landi M, Passalacqua G, Canonica GW. Continuous antihistamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy. *Allergy*. 1999;54:358-65.
32. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 1997;52:650-5.
33. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Villaggio B, Bagnasco M, Canonica GW. Allergic subjects express intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91:783-92.
34. Ruoppi P, Seppa J, Nuutinen J. Acute frontal sinusitis: etiological factors and treatment outcome. *Acta Otolaryngol*. 1993;113:201-5.
35. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy*. 1989;44:116-22.
36. Iseh KR, Makusidi M. Rhinosinusitis: a retrospective analysis of clinical pattern and outcome in north western Nigeria. *Ann Afr Med*. 2010;9:20-6.
37. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. *Current Opinion Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:232-8.
38. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49:264-71.
39. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. *Am J Rhinol & Allergy*. 2009;23:117-22.
40. De S, Leong SC, Fenton JE, Carter SD, Clarke RW, Jones AS. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:226-30.
41. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland F, Hall P, Harcourt J, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child*. 2007;92:1136-40.
42. Holzmann D, Felix H. Neonatal respiratory distress syndrome - a sign of primary ciliary dyskinesia? *Eur J Pediatr*. 2000;159:857-60.
43. Hossain T, Kappelman MD, Perez-Atayde AR, Young GJ, Huttner KM, Christou H. Primary ciliary dyskinesia as a cause of neonatal respiratory distress: implications for the neonatologist. *J Perinatol*. 2003;23:684-7.
44. Pedersen M, Mygind N. Rhinitis, sinusitis and otitis media in Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia). *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1982;7:373-80.
45. Mygind N, Pedersen M. Nose, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;127:96-101.
46. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. *Am J Public Health*. 1981;71:290-3.
47. Lin SY, Reh DD, Clipp S, Irani L, Navas-Acien A. Allergic rhinitis and secondhand tobacco smoke: a population-based study. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e66-71.
48. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:447-50.
49. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:135-8.

50. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastroesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:195-203.
51. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology*. 2011;49:11-6.
52. Adams TB, Wharton CM, Quilter L, Hirsch T. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. *J Am Coll Health*. 2008;56:657-63.
53. Principi N, Esposito S. New insights into pediatric rhinosinusitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:18:7-9.
54. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of *influenza* and *influenza*-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:273-83.
55. Williams JW, Jr., Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. *Ann Intern Med*. 1992;117:705-10.
56. 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;112:310-5.
57. Spector SL, Bernstein IL, Ji LT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:S107-44.
58. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:S1-31.
59. Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Simon G, Jordan WS Jr. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. *JAMA* 1967;202:494-500.
60. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. *Clin Epidemiol*. 2011;3:213-6.
61. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011;7:2.
62. Lacroix JS, Ricchetti A, Lew D, Delhumeau C, Morabia A, Stalder H, et al. Symptoms and clinical and radiological signs predicting the presence of pathogenic bacteria in acute rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2002;122:192-6.
63. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med*. 1996;28:183-8.
64. Lindbaek M, Hjortdahl. The clinical diagnosis of acute purulent sinusitis in general practice—a review. *Br J Gen Pract*. 2002;52:491-5.
65. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose & Throat J*. 1989;68:316, 22-8.
66. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, Sierra E, de Haro J, Bernal-Sprekelsen M, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. *Rhinology*. 2006;44:83-9.
67. Fornazieri MA, Doty RL, Santos CA, Pinna FR, Bezerra TFP, Voegels RL. A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*. 2013;68:65-8.
68. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol*. 1988;105:343-9.
69. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. *APMIS*. 2009;117:724-9.
70. Berger G, Berger RL. The contribution of flexible endoscopy for diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:235-40.
71. Hirshoren N, Hirschenbein A, Eliashar R. Risk stratification of severe acute rhinosinusitis unresponsive to oral antibiotics. *Acta Otolaryngol*. 2010;130:1065-9.
72. Cals JW, Schot MJ, de Jong SA, Dinant GJ, Hopstaken RM. Point of care C-Reactive Protein testing and antibiotic prescribing for respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*. 2010;8:124-33.
73. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. *APMIS*. 2011;119:44-8.
74. Lanz MJ, Prendes S, Peyrou N, Toledo G, Ferrer CM. Nasal nitric oxide as a noninvasive marker in the antibiotic treatment of acute bacterial sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:530-1.
75. Wittkopf ML, Beddow PA, Russell PT, Duncavage JA, Becker SS. Revisiting the interpretation of positive sinus CT findings: a radiological and symptom-based review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:306-11.
76. Triulzi F, Zirpoli S. Imaging techniques in the diagnosis and management of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Nov; 18 Suppl 18:46-9.
77. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2008;371:908-14.
78. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract*. 2005;54:144-51.
79. Benninger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:1-7.
80. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.
81. de Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J, Anninger WV, Barz M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ*. 1998; 317:632-7.
82. Ip S, Fu L, Balk E, Chew P, Devine D, Lau J. Update on acute bacterial rhinosinusitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005;124:1-3.
83. Tan T, Little P, Stokes T, Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2008;337:a437.
84. Small CB, Bachert C, Lund VL, Moscatello A, Nayak AS, Berger WE. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am J Med*. 2007;120:289-94.
85. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran M. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;78:598-601.
86. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gürakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:256-9.
87. Meltzer EO, Charous L, Busse WW, Zinreich J, 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;106:630-7.
88. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous L, 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;89:271-8.
89. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams Jr JW, Califf RM, Simel DL, et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286:3097-105.
90. Meltzer EO, Orgel A, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger J, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotics therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:812-23.
91. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desautly 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*. e2000;32:679-84.

92. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Des-landes B, Coriat F, Bordure P, Dubreuil C, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults. Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. *Presse Med.* 2004;33:303-9.
93. Adam P, Stiffman M, Blake RL Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med.* 1998;7:39-43.
94. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD006821.
95. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007909.
96. Tomooka LT, Murphy C, Davidson TM. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
97. 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;35:457-60.
98. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology.* 2005;43:205-9.
99. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology.* 1996;34:9-13.
100. Eccles R, Jawad MS, Jawad SS, Angello JT, Druce HM. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *Am J Rhinol.* 2005;19:25-31.
101. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005;43:291-5.
102. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006207.
103. Milvio C. Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: a double-blind controlled study with benzydamine. *J Int Mes Res.* 1984;12:327-332.
104. Devillier P. Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology. *Presse Med.* 2001;30:70-9.
105. Stoll D. Inflammation rhinosinusienne aigue. *Presse Med.* 2001;30:33-40.
106. Oliver DR. Letter: Bisolvon for acute sinusitis. *Med J Aust.* 1974;2:794-5.
107. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized double-blind study *versus* placebo. *Minerva Pediatr.* 1988;40:649-52.
108. Harris PG. Comparison of "bisolvomycin" and oxytetracycline in the treatment of acute infective sinusitis. *Practitioner.* 1971;207:814-7.
109. Unuvar E1, Tamay Z, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Aydin S, et al. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. *Acta Paediatr.* 2010;99:585-9.
110. Timmer A, Günther J, Rücker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD006323.
111. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie.* 1997;76:23-7.
112. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD006895.
113. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr.* 2010;6:5-12.
114. Anselmo-Lima WT, Velasco e Cruz AA. Complicações das rinosinusites. In: Costa SS, Cruz OLM, Oliveira JAA. *Otorrinolaringologia: princípios e prática.* 2ª Ed. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 673-679.
115. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, Vaiman M, Goldman M, Kessler A. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. *Rhinology.* 2008;46:334-7.
116. Neves M, Butugan O, Voegels R. Complicações das rinosinusites. In: Voegels R, Lessa M. *Rinologia e Cirurgia Endoscópica dos Seios Paranasais.* Rio de Janeiro: Revinter, 2006, p. 243-255.
117. Bayonne E, El Bakkoury W, Kania R. Complications Crâniennes et Endocrâniennes des infections rhinosinusitiques. *Oto-rhino-laryngologie,* 2007;20:445-A-10
118. Atherino CCT, Meirelles RC. Complicações das Rinosinusites. In: *Tratado de ORL e Cirurgia Cervico-Facial.* ABORLCCF. 1ª Ed. São Paulo: Ed Roca, 2011. v. 3, p. 168-176.
119. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract.* 2012;29:147-53.
120. Piatt JH Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;7:567-74.
121. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2006;127:195-201.
122. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management. *Rhinology.* 2009;47:59-65.
123. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *The Laryngoscope.* 1970;80:1414-28.
124. Botting AM, McIntosh D, Mahadevan M. Paediatric pre and post-septal periorbital infections are different diseases. A retrospective review of 262 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:377-83.
125. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope.* 1998;108:1635-42.
126. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. *J Laryngol Otol.* 1997;111:719-23.
127. Velasco e Cruz AA, Demarco RC, Valera FC, dos Santos AC, Anselmo-Lima WT, Marquezini RM. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73:684-8.
128. Brook I. Microbiology and antimicrobial treatment of orbital and intracranial complications of sinusitis in children and their management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:1183-6.
129. Edmonson NE, Parikh SR. Complications of acute bacterial sinusitis in children. *Pediatr Ann.* 2008;37:680-5.
130. François M. Ethmoiditis Aigues Chez l'enfant. *Otorhinolaryngologie,* 2008. 20-440-A-10.
131. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. *Braz J Otorhinol.* 2007;73:75-9.
132. Peña MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139:223-7.
133. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography-staged orbital cellulitis in children. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40:518-24.
134. Lessner A, Stern GA. Preseptal and orbital cellulitis. *Infect Dis Clin North Am.* 1992;6:933-52.
135. Babar TF, Zaman M, Khan MN, Khan MD. Risk factors of preseptal and orbital cellulitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19:39-42.
136. Chaudhry IA, Shamsi FA, Elzaridi E, Al-Rashed W, Al-Amri A, Arat YO. Inpatient preseptal cellulitis: experience from a tertiary eye care centre. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1337-41.

137. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinou S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20:1066-72.
138. Gonzalez MO, Durairaj VD. Understanding pediatric bacterial preseptal and orbital cellulitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17:134-7.
139. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:174-8.
140. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report. *Ear, Nose & Throat J*. 1998;77:207-10, 15.
141. Coenraad S, Buwalda J. Surgical or medical management of subperiosteal orbital abscess in children: a critical appraisal of the literature. *Rhinology*. 2009;47:18-23.
142. Jones H, Trindade A, Jaberoo MC, Lyons M. Periorbital cellulitis, subgaleal abscess and superior sagittal sinus thrombosis: a rare combination of complications arising from unilateral frontalsinusitis. *J Laryngol Otol*. 2012;126:1281-3.
143. Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. Sinus imaging for diagnosis of chronic rhinosinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:136-43.
144. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133:32-7.
145. Wenig BL, Goldstein MN, Abramson AL. Frontal sinusitis and its intracranial complications. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1983;5:285-302.
146. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. *Ear, Nose, & Throat J*. 2002;81:636-8, 40-2, 44.
147. Park HW, Lee BJ, Chung YS. Orbital subperiosteal hematoma associated with sinus infection. *Rhinology*. 2010;48:117-22.
148. Zimmermann AP, Eivazi B, Wiegand S, Werner JA, Teymoortash A. Orbital lymphatic malformation showing the symptoms of orbital complications of acute rhinosinusitis in children: a report of 2 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73:1480-3.
149. Gavriel H, Yeheskel E, Aviram E, Yehoshua L, Eviatar E. Dimension of subperiosteal orbital abscess as an indication for surgical management in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145:823-7.
150. Ketenci I, Unlü Y, Vural A, Doğan H, Sahin MI, Tuncer E. Approaches to subperiosteal orbital abscesses. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1317-27.
151. Bedwell J, Bauman NM. Management of pediatric orbital cellulitis and abscess. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19:467-73.
152. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1881-6.
153. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2010;20:511-26.
154. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z, Albu S, Tomescu E, et al. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001;55:265-72. 445.
155. Gavriel H, Kessler A, Eviatar E. Management implications of diagnosing orbital abscess as subperiosteal orbital abscess. *Rhinology*. 2010;48:90-4.
156. Komatsu H, Matsumoto F, Kasai M, Kurano K, Sasaki D, Ikeda K. Cavernous sinus thrombosis caused by contralateral sphenoid sinusitis: a case report. *Head Face Med*. 2013;9:9.
157. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol*. 2010;31:25-8.
158. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope*. 1997;107:863-7.
159. Kombogiorgas D, Seth R, Athwal R, Modha J, Singh J. Suppurative intracranial complications of sinusitis in adolescence. Single institute experience and review of literature. *Br J Neurosurg*. 2007;21:603-9.
160. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooi OG, Brookes JT. The significance of *Streptococcus anginosus* group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:157-60.
161. Herrmann BW, Chung JC, Eisenbeis JF, Forsen JW Jr. Intracranial complications of pediatric frontal rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20:320-4.
162. Germiller JA, Monin DL, Sparano AM, Tom LW. Intracranial complications of sinusitis in children and adolescents and their outcomes. *Arch Otolaryngol Head & Neck Surg*. 2006;132:969-76.
163. Hakim HE, Malik AC, Aronyk K, Ledi E, Bhargava R. The prevalence of intracranial complications in pediatric frontal sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:1383-7.
164. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med*. 2001;20:98-101.
165. Butugan O, Balbani APS, Voegels R. Complicações das Rinossinusites. In: Campos CAH, Costa HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Roca, 2003, v. 3, 107-117.
166. Page C, Lehmann P, Jeanjean P. Abcès et empyèmes intracrâniens d'origine ORL. *Ann Otolaryngol Chir Cerviofac*. 2005;122:120-6.
167. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001;63:379-81.
168. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67:917-9.
169. Parvizi N, Choudhury N, Singh A. Complicated periorbital cellulitis: case report and literature review. *J Laryngol Otol*. 2012;126:94-6.
170. Pang KP, Sethi DS. Nasal septal abscess: an unusual complication of acute sphenoid ethmoiditis. *J Laryngol Otol*. 2002;116:543-5.
171. Siberry GK, Costaragos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *New England J Medicine*. 1997;337:275-6.
172. Wu VF, Smith TL, Poetker DM. Sinocutaneous fistula secondary to chronic frontal rhinosinusitis: case series and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:759-63.
173. Laurens MB, Becker RM, Johnson JK, Wolf JS, Kotloff KL. MRSA with progression from otitis media and sphenoid sinusitis to clival osteomyelitis, pachymeningitis and abducens nerve palsy in an immunocompetent 10-year-old patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72:945-51.
174. Rimal D, Hashmi SM, Prinsley PR. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. *Emerg Med J*. 2006;23:e36.
175. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Rey E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. *Ear, Nose, & Throat J*. 2009;88:E23-8.
176. Hoffman RA, Parisier SC, Roland JT Jr. In reference to Orbital sequelae of rhinosinusitis after cochlear implantation in children. *Laryngoscope*. 2007;117:1505.
177. Rudnick EF, Chu MW, Sismanis A, Dodson KM, Mitchell RB. Orbital sequelae of rhinosinusitis after cochlear implantation in children. *Laryngoscope*. 2006;116:1368-71.
178. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:392-5.
179. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 2004;193:3-5. Review.
180. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost Burden of Chronic Rhinosinusitis: a Claims-Based Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:440-5.
181. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kalliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103:408-14.
182. Bhattacharyya N. Incremental Health Care Utilization and Expenditures for Chronic Rhinosinusitis in the United States. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:423-7.

183. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17:27-32.
184. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Impact of rhinosinusitis in health care delivery: the Quebec experience. *J Otolaryngol.* 2001;30:93-7.
185. Bezerra TF, Piccirillo JF, Fornazieri MA, de M Pilan RR, Abdo TR, de Rezende Pinna F, et al. Cross-Cultural Adaptation and Validation of SNOT-20 in Portuguese. *Int J Otolaryngol.* 2011;2011:306529.
186. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
187. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113:104-9.
188. Fokkens W, Lund V, Mullol J, European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;1:1-136.
189. Pleis JR, Ward BW, Lucas JW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat 10.* 2010;1:207.
190. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope.* 2003; 113:1199-205.
191. Kim YS, Kim NH, Seong SY, Kim KR, Lee G-B, Kim K-S. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25:117-21.
192. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy.* 2011;66:1216-23.
193. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M et al. Reliability of EP30S symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis - a GA2LEN study. *Allergy.* 2011;66:556-61.
194. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, Mori RL, Padua FG, Bento RF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology.* 2012;50:129-38.
195. Wood AJ, Antoszevska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1:95-100.
196. Cho GS, Moon BJ, Lee BJ, Gong CH, Kim NH, Kim YS, et al. High rates of detection of respiratory viruses in the nasal washes and mucosae of patients with chronic rhinosinusitis. *J Clin Microbiol.* 2013;51:979-84.
197. Lima Jr JT. Prevalência e sazonalidade dos vírus respiratórios na rinossinosite crônica com e sem pólipos nasais e sua influência na celularidade da mucosa e dos pólipos nasais. 88p. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. 2013.
198. Gungor AA. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2012;33:543-8.
199. de Shazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med.* 1997;337:254-9.
200. 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.
201. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, et al. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1369-75.
202. Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol.* 2005;175:5439-47.
203. Wei JL, Kita H, Sherris DA, Kern EB, Weaver A, Ponikau JU. The chemotactic behavior of eosinophils in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2003;113:303-6.
204. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? *Laryngoscope.* 2003;113:264-9.
205. Orlandi RR, Marple BF, Georgelas A, Durtschi D, Barr L. Immunologic response to fungus is not universally associated with rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:750-6.
206. Douglas R, Bruhn M, Tan LW, Ooi E, Psaltis A, Wormald PJ. Response of peripheral blood lymphocytes to fungal extracts and staphylococcal superantigen B in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2007;117:411-4.
207. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope.* 2005;115:1793-9.
208. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:743-7.
209. Helbling A, Baumann A, Hänni C, Caversaccio M. Amphotericin B nasal spray has no effect on nasal polyps. *J Laryngol Otol.* 2006;120:1023-5.
210. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Tseng HC, Hsin CH, Lin JF, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 2008;22:52-8.
211. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, Hellings PW, Jorissen M, Mullol J, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1149-56.
212. Ebbens FA, Georgalas C, Luiten S, van Drunen CM, Badia L, Scadding GK, et al. The effect of topical amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope.* 2009;119:401-8.
213. Isaacs S, Fakhri S, Luong A, Citardi MJ. A meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011:250-4.
214. Ramanathan Jr M, Lee WK, Lane AP. Increased expression of acidic mammalian chitinase in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol* 2006; 20:330-5.
215. Kauffman HF. Innate immune responses to environmental allergens. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30:129-40.
216. Fokkens WJ, Ebbens F, van Drunen CM. Fungus: a role in pathophysiology of chronic rhinosinusitis, disease modifier, a treatment target, or no role at all? *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29:677-88.
217. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2003;17:9-15.
218. Mantovani K, Bisanha AA, Demarco RC, Tamashiro E, Martinez R, Anselmo-Lima WT. Maxillary sinuses microbiology from patients with chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinol.* 2010;76:548-51.
219. Doyle PW, Woodham JD. Evaluation of the microbiology of chronic ethmoid sinusitis. *J Clin Microbiol.* 1991;29:2396-400.
220. Jiang RS, Lin JF, Hsu CY. Correlations between bacteriology of the middle meatus and ethmoid sinus in chronic sinusitis. *J Laryngol Otol.* 2002;116:443-6.
221. Kim HJ, Lee K, Yoo JB, Song JW, Yoon HJ. Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp. *Acta Otolaryngol* 2006;126:489-97.
222. Brook I. Microbiology of sinusitis. *Proc Am Thor Soc.* 2011;8:90-100.
223. Boase S, Foreman A, Cleland E, Tan L, Melton-Kreft R, Pant H, et al. The microbiome of chronic rhinosinusitis: culture, molecular diagnostics and biofilm detection. *BMC Infectious Diseases.* 2013;13:210-8.

224. Stressmann FA, Rogers GB, Chan SW, Howarth PH, Harries PG, Bruce KD, et al. Characterization of bacterial community diversity in chronic rhinosinusitis infections using novel culture-independent techniques. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e133-40.
225. Stephenson MF, Mfuna L, Dowd SE, Wolcott RD, Barbeau J, Poisson M, et al. Molecular characterization of the polymicrobial flora in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:182-7.
226. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, Roediger FC, Pletcher SD, Goldberg NA, et al. Sinus microbiome diversity depletion and corynebacterium tuberculostearicum enrichment mediates rhinosinusitis. *Sci Transl Med*. 2012;4:151ra124.
227. Larson DA, Han JK. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19:199-203.
228. Ba L, Zhang N, Meng J, Zhang J, Lin P, Zhou P, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Allergy*. 2011;66:1296-303.
229. Hwang PH. *Staph aureus* has long been recognized as being more prevalent in cultures from patients with chronic rhinosinusitis (CRS) compared to those with acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:81-2.
230. Guven M, Karabay O, Akidil O, Yilmaz MS, Yildirim M. Detection of staphylococcal exotoxins in antrochoanal polyps and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:302-7.
231. Wang M, Shi P, Yue Z, Chen B, Zhang H, Zhang D, et al. Superantigens and the expression of T-cell receptor repertoire in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otolaryngol*. 2008;128:901-8.
232. Conley DB, Tripathi A, Seiberling KA, Schleimer RP, Suh LA, Harris K, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: skewing of T-cell receptor V beta-distributions in polyp-derived CD4+ and CD8+ T cells. *RC. Am J Rhinol*. 2006;20:534-9.
233. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, Harper CE, Takhar P, Fear DJ, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2013;68:55-63.
234. Cho KS, Kim CS, Lee HS, Seo SK, Park HY, Roh HJ. Role of interferon- γ -producing t cells in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with staphylococcal superantigen. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:600-5.
235. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines GK 3rd, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope*. 2005;115:1580-5.
236. Bernstein JM, Ballou M, Schlievert PM, Rich G, Allen C, Dryja D. A superantigen hypothesis for the pathogenesis of chronic hyperplastic sinusitis with massive nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 2003;17:321-6.
237. Kowalski ML, Cieslak M, Perez-Novo CA, Makowska J, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy*. 2011;66:32-8.
238. Bachert C, Van Steen K, Zhang N, Holtapples G, Cattaert T, Maus B, et al. Specific IgE against *Staphylococcus aureus* enterotoxins: an independent risk factor for asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:376-81.
239. Heymans F, Fischer A, Stow NW, Girard M, Vourexakis Z, Des Courtis A, et al. Screening for staphylococcal superantigen shows no correlation with the presence or the severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *PLoS One*. 2010;5:e9525.
240. Corriveau MN, Zhang N, Bachert C. The presence of *Staphylococcus aureus* is not equivalent to an immune reaction to its enterotoxins. *Allergy*. 2009;64:959-60.
241. Cohen M, Kofonow J, Nayak JV, Palmer JN, Chiu AG, Leid JG, et al. Biofilms in chronic rhinosinusitis: a review. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:255-60.
242. Bezerra TF, Padua FG, Gebrim EM, Saldiva PH, Voegels RL. Biofilm-sinus chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:612-6.
243. Tamashiro E, Antunes MB, Palmer JN, Cohen NA, Anselmo-Lima WT. Implications of bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. *Braz J Infect Dis*. 2009;13:232-5.
244. Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald PJ. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:556-61.
245. Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial-biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol*. 2008;22:1-6.
246. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:991-6.
247. Foreman A, Wormald PJ. Different biofilms, different disease? A clinical outcomes study. *Laryngoscope*. 2010;120:1701-6.
248. Singhal D, Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald PJ. *Staphylococcus aureus* biofilms: Nemesis of endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 2011;121:1578-83.
249. Zhang Z, Linkin DR, Finkelman BS, O'Malley BW Jr, Thaler ER, Doghramji L, et al. Asthma and biofilm-forming bacteria are independently associated with revision sinus surgeries for chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:221-223.
250. Hekiart AM, Kofonow JM, Doghramji L, Kennedy DW, Chiu AG, Palmer JN, et al. Biofilms correlate with TH1 inflammation in the sinonasal tissue of patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141:448-53.
251. Foreman A, Holtapples G, Psaltis AJ, Jervis-Bardy J, Field J, Wormald PJ, et al. Adaptive immune responses in *Staphylococcus aureus* biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2011;66:1449-56.
252. Arjomandi H, Gilde J, Zhu S, Delaney S, Hochstim C, Mazhar K, et al. Relationship of eosinophils and plasma cells to biofilm in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e85-90.
253. Karosi T, Csomor P, Hegyi Z, Sziklai I. The presence of CD209 expressing dendritic cells correlates with biofilm positivity in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:2455-63.
254. Sun Y, Zhou B, Wang C, Huang Q, Zhang Q, Han Y, et al. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF- κ B expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:104-9.
255. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E, Chaponnier C, François P, Lew D, et al. Intracellular residency is frequently associated with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *Rhinology*. 2006;44:249-54.
256. Tan NC, Tran HB, Foreman A, Jardeleza C, Vreugde S, Wormald PJ. Identifying intracellular *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis: a direct comparison of techniques. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:444-9.
257. Wood AJ, Fraser JD, Swift S, Patterson-Emanuelson EA, Amirapu S, Douglas RG. Intramucosal bacterial microcolonies exist in chronic rhinosinusitis without inducing a local immune response. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:265-70.
258. Tan NC, Foreman A, Jardeleza C, Douglas R, Tran H, Wormald PJ. The multiplicity of *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis: correlating surface biofilm and intracellular residence. *Laryngoscope*. 2012;122:1655-600.
259. Askarian F, Sangvik M, Hanssen AM, Snipen L, Sollid JU, Johannesen M. *Staphylococcus aureus* nasal isolates from healthy individuals cause highly variable host cell responses *in vitro*: The Tromsø Staphand Skin Study. *Pathog Dis*. 2014;70:158-66.
260. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Naclerio RM, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and clinical immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1479-90.
261. Van Bruene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:8-11.

262. Van Druenen CM, Mjösberg JM, Segboer CL, Cornet ME, Fokkens WJ. Role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis: progress and new avenues. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012;12:120-6.
263. Li C, Shi L, Yan Y, Gordon BR, Gordon WM, Wang DY. Gene expression signatures: a new approach to understanding the pathophysiology of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:209-17.
264. Tieu DD, Kern RC, Schleimer RP. Alterations in epithelial barrier function and host defense responses in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:37-42.
265. Schleimer RP, Kato A, Peters A, Conley D, Kim J, Liu MC, et al. Epithelium, inflammation, and immunity in the upper airways of humans studies in chronic rhinosinusitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:288-94.
266. Kern RC, Conley DB, Walsh W, Chandra R, Kato A, Tripathi-Peters A, et al. Perspectives on the etiology of chronic rhinosinusitis: an immune barrier hypothesis. *Am J Rhinol.* 2008;22:549-59.
267. Psaltis AJ, Bruhn MA, Ooi EH, Tan LW, Wormald PJ. Nasal mucosa expression of lactoferrin in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2007;117:2030-5.
268. Tewfik MA, Latterich M, Di Falco MR, Samaha M. Proteomics of nasal mucus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2007;21:680-5.
269. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, Holzmann D, Treis A, Wanke K, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1087-96.e10.
270. Kast JI, Wanke K, Soyka MB, Wawrzyniak P, Akdis D, Kingo K, et al. The broad spectrum of interepithelial junctions in skin and lung. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:544-7.e4.
271. Dong Z, Yang Z, Wang C. Expression of TLR2 and TLR4 messenger RNA in the epithelial cells of the nasal airway. *Am J Rhinol Allergy.* 2005;19:236-9.
272. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2006;20:138-44.
273. Ramanathan Jr M, 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 Rhinol.* 2007;21:110-6.
274. Casanova JL, Abel L, Quintana-Murci L. Human TLRs and IL-1Rs in host defense: natural insights from evolutionary, epidemiological and clinical genetics. *Ann Rev Immunol.* 2011;29:447-91.
275. Tesse R, Pandey C, Kabesch M. Genetic variations in toll-like receptor pathway genes influence asthma and atopy. *Allergy.* 2011;66:307-16.
276. Iwamura C, Nakayama T. Toll-like receptors in the respiratory system: their roles in inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008;8:7-13.
277. Kim YK, Oh SY, Jeon SG, Park HW, Lee SY, Chun EY, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol.* 2007;178:5375-82.
278. Valera FCP, Queiroz R, Scrideli C, Tone LG, Anselmo-Lima WT. Expression of transcription factors NF- κ B and AP-1 in nasal polyposis. *Clin Exper Allergy.* 2008;38:579-85.
279. Takeno S, Hirakawa K, Ueda T, Furukido K, Ossada R, Yajin K. Nuclear factor-kappa B activation in the nasal polyp epithelium: relationship to local cytokine gene expression. *Laryngoscope.* 2002;112:53-8.
280. Necela BM, Cidlowski JA. Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:239-46.
281. Valera FCP, Queiroz R, Scrideli C, Tone LG, Anselmo-Lima WT. NF-kappa expression predicts clinical outcome for nasal polyposis. *Rhinology.* 2010;48:408-41.
282. Chin D, Harvey RJ. Nasal polyposis: an inflammatory condition requiring effective anti-inflammatory treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:23-30.
283. Calus L, Van Zele T, Derycke L, Krysko O, Dutre T, Tomassen P, et al. Local inflammation in chronic upper airway disease. *Curr Pharmac Design.* 2012;18:2336-46.
284. Reh DD, Wang Y, Ramanathan M Jr, Lane AP. Treatment-recalcitrant chronic rhinosinusitis with polyps is associated with altered epithelial cell expression of interleukin-33. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:105-9.
285. Wang YH, Angkasekwinai P, Lu N, Voo KS, Arima K, Hanabuchi S, et al. IL-25 augments type 2 immune responses by enhancing the expansion and functions of TSLP-DC-activated Th2 memory cells. *J Exp Med.* 2007;204:1837-47.
286. Koyasu S, Moro K. Innate Th2-type immune responses and the natural helper cell, a newly identified lymphocyte population. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:109-14.
287. Figueiredo CR, Silva IDCG, Weckx LLM. Inflammatory genes in nasal polyposis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:18-21.
288. Cavallari FE, Valera FC, Gallego AJ, Malinsky RR, Küpper DS, Milanezi C, et al. Expression of RANTES, eotaxin-2, ICAM-1, LFA-1 and CCR-3 in chronic rhinosinusitis patients with nasal polyposis. *Acta Cir Bras.* 2012;27:645-9.
289. de Castro MC, Rocha-Silva F, Gomes LI, Zauli DA, de Moraes Mourão M, et al. Impact of mitomycin C on the mRNA expression signatures of immunological biomarkers in eosinophilic nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:e32-e41.
290. Otto BA, Wenzel SE. The role of cytokines in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:270-4.
291. Valera FCP, Queiroz R, Scrideli C, Tone LG, Anselmo-Lima WT. Evaluating budesonide efficacy in nasal polyposis and predicting the resistance to treatment. *Clin Exper Allergy.* 2009;39:81-8.
292. Huvenne W, van Bruaene N, Zhang N, van Zele T, Patou J, Gevaert P, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9:213-20.
293. Voegels RL, de Melo Pádua FG. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:613-6.
294. Bulek K, Swaidani S, Aronica M, Li X. Epithelium: the interplay between innate and Th2 immunity. *Immunol Cell Biol.* 2010;88:257-68.
295. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:962-8, e1-6.
296. Pezato R, Świerczyńska-Krępa M, Niżankowska-Mogilnicka E, Derycke L, Bachert C, Pérez-Novo CA. Role of imbalance of eicosanoid pathways and staphylococcal superantigens in chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2012;67:1347-56.
297. Bassiouni A, Chen PG, Wormald PJ. Mucosal remodeling and reversibility in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:4-12.
298. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:961-8.
299. Kim YM, Munoz A, Hwang PH, Nadeau KC. Migration of regulatory T cells toward airway epithelial cells is impaired in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Immunol.* 2010;137:111-21.
300. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N, et al. TGF- β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:253-9.e2.
301. Balsalobre L, Pezato R, Perez-Novo C, Alves MT, Santos RP, Bachert C, et al. Epithelium and stroma from nasal polyp mucosa exhibits inverse expression of TGF- β 1 as compared with healthy nasal mucosa. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;42:29.
302. Malinsky RR, Valera FC, Cavallari FE, Küpper DS, Milanezi C, Silva JS, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinus extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:1345-8.

303. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metallo-proteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*. 2004;59:54-60.
304. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes G, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:977-93.
305. van Drunen CM, Vroling AB, Rinia AB, Fokkens WJ. Considerations on the application of microarray analysis in rhinology. *Rhinology*. 2008;46:259-66.
306. Mfuna-Endam L, Zhang Y, Desrosiers MY. Genetics of rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11:236-46.
307. Pinto JM, Hayes MG, Schneider D, Naclerio RM, Ober C. A genome-wide screen for chronic rhinosinusitis genes identifies a locus on chromosome 7q. *Laryngoscope*. 2008;118:2067-72.
308. Bossé Y, Bacot F, Montpetit A, Rung J, Qu HQ, Engert JC, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. *Hum Genet*. 2009;125:305-18.
309. Tournas A, Mfuna L, Bossé Y, Filali-Mouhim A, Gregnier JP, Desrosiers M. A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:188-95.
310. Grüneberg H. The inheritance of a disease of the accessory nasal cavities. *J Genet*. 1934;29:367-74.
311. Cohen NA, Widelitz JS, Chiu AG, Palmer JN, Kennedy DW. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134:601-4.
312. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Inter Med*. 1973;78:57-63.
313. Greisner WA 3rd, Settignano GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17:283-6.
314. Delagrang A, Gilbert-Dussardier B, Burg S, Allano G, Gohler-Desmonts C, Lebreton JP, et al. Nasal polyposis: is there an inheritance pattern? A single family study. *Rhinology*. 2008;46:125-30.
315. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol*. 1992;106:1084-5.
316. Takeushi K, Majima Y, Shimizu T, Ukai K, Sakakura Y. Analysis of HLA antigens in Japanese patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 1999;109:275-8.
317. Luxemberger W, Posch U, Berghold A, Hoffmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:137-9.
318. Keles B, Cora T, Acar H, Arbag H, Inan Z, Ozturk K, et al. Evaluation of HLA-A, -B, -Cw, and -DRB1 alleles frequency in Turkish patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:580-5.
319. Ramírez-Anguiano J, Yamamoto-Furuho JK, Barquera R, Beltrán O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:90-3.
320. Zhai L, Sun Y, Tang L, Liu H. Polymorphism between loci for human leukocyte antigens DR and DQ in patients with nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007;116:66-8.
321. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino Neto A, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71:41-50.
322. Irving RM, McMahon R, Clark R, Jones NS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in severe nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22:519-21.
323. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauser B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics*. 2002;109:E13.
324. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:237-40.
325. Wang X, Moylan B, Leopold DA, Kim J, Rubenstein RC, Togias A, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA*. 2000;284:1814-9.
326. Sachse F, Becker K, Rudack C. Incidence of staphylococcal colonization and of the 753Q Toll-like receptor 2 variant in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24:e10-3.
327. Park CS, Cho JH, Park YJ. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms in a Korean population: association with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144:96-100.
328. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, Chen B, Lysenko A, Juang P, et al. T2R38 taste receptor polymorphism underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J Clin Invest*. 2012;122:4145-59.
329. Yazdani N, Amoli MM, Naraghi M, Mersaghian A, Firouzi F, Sayyahpour F, et al. Association between the functional polymorphism C-159T in the CD14 promoter gene and nasal polyposis: potential role in asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:406-11.
330. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Boussé Y, Castano R, Desrosiers M. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:e49-54.
331. Pascual M, Sanz C, Isidoro-Garcia M, Dávila I, Moreno E, Laffond E, et al. (CCTTT)_n polymorphism of NOS2A in nasal polyposis and asthma: a case-control study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008;18:239-44.
332. Yea SS, Yang YI, Park SK, Jang WH, Lee SS, Seog DH, et al. Interleukin-4 C-590T polymorphism is associated with protection against nasal polyps in a Korean population. *Am J Rhinol*. 2006;20:550-3.
333. Kosugi EM, de Camargo-Kosugi CM, Weckx LL, Guerreiro-da-Silva ID, Gregório LC. Interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism and nasal polyposis. *Rhinology*. 2009;47:400-4.
334. Kosugi EM, de Camargo-Kosugi CM, Hirai ER, Mendes-Neto JA, Gregório LC, Guerreiro-da-Silva ID, et al. Interleukin-6 -174 G/C promoter gene polymorphism in nasal polyposis and asthma. *Rhinology*. 2013;51:70-6.
335. Palikhe NS, Kim SH, Cho BY, Choi GS, Kim JH, Ye YM, et al. IL-13 gene polymorphisms are associated with rhinosinusitis and eosinophilic inflammation in aspirin intolerant asthma. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010;2:134-40.
336. Buyssehaert ID, Grulois V, Eloy P, Jorissen M, Rombaux P, Bertrand B, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. *Allergy*. 2010;65:616-22.
337. Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. *BMC Med Genet*. 2010;11:85.
338. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Sahin FI. Matrix metalloproteinase-9 promoter gene polymorphism (-1562C>T) in nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23:568-70.
339. Kim SH, Park HS, Holloway JW, Shin HD, Park CS. Association between a TGFbeta1 promoter polymorphism and rhinosinusitis in aspirin-intolerant asthmatic patients. *Respir Med*. 2007;101:490-5.
340. Kim SH, Yang EM, Lee HN, Cho BY, Ye YM, Park HS. Combined effect of IL-10 and TGF-beta1 promoter polymorphism as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis. *Allergy*. 2009;64:1221-5.
341. de Alarcon A, Steinke JW, Caughey R, Barekzi E, Hise K, Gross CW, et al. Expression of leukotriene C4 synthase and plasminogen activator inhibitor 1 gene promoter polymorphisms in sinusitis. *Am J Rhinol*. 2006;20:545-9.
342. Benito Pescador D, Isidoro-Garcia M, Garcia-Solaesa V, Pascual de Pedro M, Sanz C, Hernandez-Hernandez L, et al. Genetic association study in nasal polyposis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:331-40.
343. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Zhao L, Desrosiers M, Han D, et al. Polymorphisms in RYBP and AOA genes are associated with chronic rhinosinusitis in a Chinese population: a replication study. *PLoS One*. 2012;7:e39247.

344. Marple BF, Stankiewicz JA, Baroody FM, Chow JM, Conley DB, Corey JP, et al. Diagnosis and management of chronic rhinosinusitis in adults. *Postgrad Med*. 2009;121:121-39.
345. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006;116:1-22.
346. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology*. 2003;41:65-8.
347. Hox V, Bobic S, Callebaut I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. *Rhinology*. 2010;48:426-32.
348. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1998;23:224-6.
349. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:147-51.
350. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology*. 1993;31:183-4.
351. Araujo E, Dall C, Cantarelli V, Pereira A, Mariante AR. Microbiologia do meato médio na rinossinite crônica. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;73:549-55.
352. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol*. 1981;91:297-303.
353. Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Berghe H, Cassiman JJ. 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.
354. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:698-701.
355. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology*. 1990;28: 191-6.
356. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol*. 1982;94:149-56.
357. Scadding G. Diagnostic tools in Rhinology. EAACI position Paper. *Clin Transl Allergy*. 2011;1:39.
358. DeMarcantonio MA, Han JK. Nasal polyps: pathogenesis and treatment implications. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:685-95.
359. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011;10:311-23.
360. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;128:355-65.
361. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. *Arch Environ Health*. 1990;45:53-9.
362. Nachman KE, Parker JD. Exposures to fine particulate air pollution and respiratory outcomes in adults using two national datasets: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2012;11:25.
363. Arbex MA1, Martins LC, de Oliveira RC, Pereira LA, Arbex FF, Caçado JE, et al. Air pollution from biomass burning and asthma hospital admissions in a sugar cane plantation area in Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:395-400.
364. Graudenz GS, Oliveira CH, Tribess A, Mendes C Jr., Latorre MR, Kalil J. Association of air-conditioning with respiratory symptoms in office workers in tropical climate. *Indoor Air*. 2005;15:62-6.
365. Fadda GL, Rosso S, Aversa S, Petrelli A, Ondolo C, Succo G. Multiparametric statistical correlations between paranasal sinus anatomic variations and chronic rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32:244-51.
366. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992;90:552-4.
367. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22:47-51.
368. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope*. 1991;101:56-64.
369. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *Am J Rhinol*. 2005;19:382-7.
370. Longhini AB, Branstetter BF, Ferguson BJ. Otolaryngologists' perceptions of odontogenic maxillary sinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:1910-4.
371. Levi ME, Eusterman VD. Oral infections and antibiotic therapy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44:57-78.
372. Adde F V, Rozov T. Teste da sacarina em crianças. *J Pneumolol*. 1997;23:66-70.
373. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:831-6.
374. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy and asthma proceedings: the official journal of regional and state allergy societies*. 1998;19:181-4.
375. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;128:14-6.
376. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol*. 1998;112:1019-30.
377. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;736-40.
378. Benninger MS. Rhinitis, sinusitis and their relationships to allergies. *Am J Rhinol*. 1992;6:37-43.
379. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123:687-91.
380. Grove R, Farrior J. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;11:271-6.
381. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl*. 1994;515:26-8; discussion 9.
382. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 1977;59:17-21.
383. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy*. 1971;29:631-4.
384. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyanda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy*. 1983;50:126-32.
385. Blumstein GI, Tuft L. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci*. 1957;234:269-80.
386. English G. Nasal polyposis. E G, editor. Philadelphia: Harper and Row; 1985.
387. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med*. 1984;77:120-4.
388. Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M. Epidemiology of nasal polyps. In: Settipane GA, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M (Eds). *Nasal Polyps: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment*. Providence, Rhode Island: OceanSide Publications, Inc., 1997. pp. 17-24.
389. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy*. 1994;72:19-24.
390. Bachert G, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:607-14.
391. Taylor MB, Tan IT, Chan KT, Shen L, Shi L, Wang DY. A prospective study of bacterial flora in nasal cavity of patients with persistent allergic rhinitis. *Rhinology*. 2012;50:139-46.

392. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:S147-334.
393. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy.* 2012;67:91-8.
394. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chantal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. *Allergy.* 2005;60:233-7.
395. Downing E. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *J Allergy Clin Immunol.* 1982;69:102.
396. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66:250-7.
397. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med.* 1987;147:2194-6.
398. Serrano E, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Klossek JM, Chantal I, et al. Nasal polyposis in France: Impact on sleep and quality of life. *J Laryngol Otol.* 2005;119:543-9.
399. Alobid I, Cardelus S, Benitez P, Guilemany JM, Roca-Ferrer J, Picado C, et al. Persistent asthma has an accumulative impact on the loss of smell in patients with nasal polyposis. *Rhinology.* 2011;49:519-24.
400. Chafee FH, Settupane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol.* 1974:193-9.
401. Weber RW, Hoffman M, Raine DA Jr., Nelson HS. Incidence of bronchoconstriction due to aspirin, azo dyes, non-azo dyes, and preservatives in a population of perennial asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64:32-7.
402. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1977;60:276-84.
403. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 1979;64:500-6.
404. Ogino S. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1986;(430):21-7.
405. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:5-13.
406. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis. *HNO.* 2000;48:650-4.
407. Zhang N, Gevaert P, van Zele T, Perez-Novo C, Patou J, Holtappels G, et al. An update on the impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in chronic sinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2005;43:162-8.
408. Godoy JM, Godoy AN, Ribalta G, Largo I. Bacterial pattern in chronic sinusitis and cystic fibrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:673-6.
409. Smyth AR, Barbato A, Beydon N, Bisgaard H, de Boeck K, Brand P et al. Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities. *Eur Respir J.* 2010;35:247-65.
410. Mainz JG, Koitschev A. Management of chronic rhinosinusitis in CF. *J Cyst Fibros.* 2009;8:510-4.
411. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2008;74:6-59.
412. Dubin MG, Liu C, Lin SY, Senior BA. American Rhinologic Society member survey on "maximal medical therapy" for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2007;21:483-8.
413. Pandak N, Pajić-Penavić I, Sekelj A, Tomić-Paradžik M, Cabraja I, Miklašić B. Bacterial colonization or infection in chronic sinusitis. *Wien Klin Wochenschr.* 2011;123:710-3.
414. Cleland EJ, Bassiouni A, Wormald PJ. The bacteriology of chronic rhinosinusitis and the pre-eminence of *Staphylococcus aureus* in revision patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:642-6.
415. Cleland EJ, Drilling A, Bassiouni A, James C, Veugrede S, Wormald PJ. Probiotic manipulation of the chronic rhinosinusitis microbiome. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4:309-14.
416. Piromchai P, Kasemsiri P, Laohasirivong S, Thanaviratnanich S. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. *Int J Gen Med.* 2013;6:453-64.
417. Adelson RT, Adappa ND. What is the proper role of oral antibiotics in the treatment of chronic sinusitis? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:61-8.
418. Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, Senior BA, Kountakis SE, Marple BF, et al. Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: an evidenced-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:31-47.
419. Mandal R, Patel N, Ferguson BJ. Role of antibiotics in sinusitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:183-92.
420. Piromchai P, Thanaviratnanich S, Laopaiboon M. Systemic antibiotics for chronic rhinosinusitis without nasal polyps in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(5):CD008233.
421. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:427-43.
422. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:1069-76.e4.
423. Ferguson BJ, Narita M, Yu VL, Wagener MM, Gwaltney JM Jr. Prospective observational study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic implications. *Clin Infect Dis.* 2012;54:62-8.
424. Schalek P, Petrás P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:1909-13.
425. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, Dwan MG, Moss OL, Contente-Cuomo TL, et al. Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3:775-81.
426. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long term low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy.* 2011;66:1457-68.
427. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116:189-93.
428. Videler WJ, van Hee K, Reinartz SM, Georgalas C, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Long term low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. *Rhinology.* 2012;50:45-55.
429. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, Ichimura K, Haruna S, Suzuki H, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocysteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. *Auris Nasus Larynx.* 2012;39:38-47.
430. Wong KK, Marglani O, Westerberg BD, Javer AR. Systemic absorption of topical gentamicin sinus irrigation. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37:395-8.
431. Hilton C, Wiedmann T, St Martin M, Humphrey BM, Schieffarth R, Rimell F. Differential deposition of aerosols in the maxillary sinus of human cadáveres by particle size. *Am J Rhinol.* 2008;22:395-8.
432. Huang A, Govindaraj S. Topical therapy in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:31-8.

433. Videler JW, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology*. 2008;46:92-8.
434. Csomor P, Sziklai I, Karosi T. Effects of intranasal steroid treatment on the presence of biofilms in non-allergic patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Aug 25. [Epub ahead of print]
435. Goggin R, Jardeleza C, Wormald PJ, Vreugde S. Corticosteroids directly reduce *Staphylococcus aureus* biofilm growth: An *in vitro* study. *Laryngoscope*. 2014;124:602-7.
436. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:221-33.
437. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2347-59.
438. Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, Soler ZM. Impact of topical nasal steroid therapy on symptoms of nasal polyposis: a meta-analysis. *Laryngoscope*. 2012;122:1431-7.
439. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006549.
440. Lal D, Hwang PH. Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011; 136-43.
441. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D, Hwang PH, Wright ED, Smith TL. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:104-20.
442. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:728-32.
443. Roca-Ferrer J, Garcia-Garcia FJ, Pereda, Perez-Gonzalez M, Pujols L, Alobid I, et al. Reduced expression of COXs and production of prostaglandin E(2) in patients with nasal polyps with or without aspirin-intolerant asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:66-72.
444. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63:8-160.
445. Mullol J, Callejas FB, Méndez-Arancibia E, Fuentes M, Alobid I, Martínez-Antón A, et al. Montelukast reduces eosinophilic inflammation by inhibiting both epithelial cell cytokine secretion (GM-CSF, IL-6, IL-8) and eosinophil survival. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2010;24:403-11.
446. Di Capite J, Nelson C, Bates G, Parekh AB. Targeting Ca2p release-activated Ca2p channel channels and leukotriene receptors provides a novel combination strategy for treating nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1014-21.e1-3.
447. Guilemany JM, Alobid I, Mullol J. Controversies in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4:463-77.
448. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis. *Drugs*. 2007;67:887-901.
449. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76.
450. 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;31:1385-91.
451. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:941-5.
452. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1187-94.
453. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J*. 2000;79:18-20, 24-25.
454. Nonaka M, Sakanushi A, Kusama K, Ogihara N, Yagi T. One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma. *J Nippon Med Sch*. 2010;77:21-8.
455. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G, et al. Polyposis nasi-improvement in quality of life by the influence of leukotriene receptor antagonists. *Laryngorhinootologie*. 2007;86:282-6.
456. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:682-7.
457. Mostafa BE, Abdel H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2005;67:148-53.
458. Dahlén SE, Nizankowska E, Dahlén B. The Swedish-Polish treatment study with the 5-lipoxygenase inhibitor Zileuton in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Resp Crit Care Med*. 1995;151:370-6.
459. Ferguson BJ, Otto BA, Pant H. When surgery, antibiotics, and steroids fail to resolve chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:719-32.
460. Vuralkan E, Saka C, Akin I, Hucumenoglu S, Unal B. U, Kuran G et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. *Ther Adv Respir Dis*. 2012;6:5-10.
461. Alobid I, Mullol J. Role of medical therapy in the management of nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:144-53.
462. Scadding GW, Scadding GK. Recent advances in antileukotriene therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10:370-6.
463. Graefe H, Roebke C, Schäfer D, Meyer JE. Aspirin sensitivity and chronic rhinosinusitis with polyps: a fatal combination. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:817-910.
464. Rizk H. Role of aspirin desensitization in the management of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;19:210-7.
465. Kutlu A, Salihoglu M, Haholu A, Cesmeci E, Cincik H, Ozturk S. Short-term Beneficial Effect of Aspirin in Patient with Chronic Rhinosinusitis and Tolerant to Acetylsalicylic Acid. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2013;12:400-3.
466. Valalda DB, Motta AA. Reações adversas aos anti-inflamatórios não esteroidais. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2009;32:27-33.
467. Xu JJ, Sowerby L, Rotenberg. BW. Aspirin desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): a systematic review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:915-20.
468. Garcia Cruz ML, Jimenez-Chobillon MA, Teran LM. Rhinosinusitis and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy (Cairo)*. 2012;2012:273-752.
469. Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J, Sannah AA, Darby Y et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:874-80.
470. Klimek L, Pfaar O. Aspirin Intolerance: Does desensitization alter the course of the disease? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:669-75.
471. Lee R, White AA, Ding D, Dursun AB, Woessner KM, Simon RA et al. Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:130-5.
472. Chang JE, Chin W, Simon R. Aspirin-sensitive asthma and upper airway diseases. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:27-30.

473. Palikhe NS, Kim JH, Park HS. Update on Recent Advances in the Management of Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *Yonsei Med J.* 2009;50:744-50.
474. Choi GS, Kim JH, Shin YM, Ye Kim SH, Park HS. Eosinophil activation and novel mediators in the aspirin-induced nasal response in AERD. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:730-40.
475. Burnett T, Katial R, Alam R. Mechanisms of aspirin desensitization. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:223-36.
476. Rachel U, Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:3-10.
477. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in tients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:862-6.
478. Kern EB, Sherris D, Stergiou AM, Katz LM, Rosenblatt LC, Ponikau J. Diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis: focus on intranasal Amphotericin B. *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3:319-25.
479. Corradini C, Del Ninno M, Buonomo A, Nucera E, Paludetti G, Alonzi C, et al. Amphotericin B and lysine acetylsalicylate in the combined treatment of nasal polyposis associated with mycotic infection. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:188-93.
480. Gerlinger I, Fittler A, Fónai F, Patzkó A, Mayer A, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:847-55.
481. Helbing A, Baumann A, Hanni C, Caversaccio M. Amphotericin B nasal spray has no effect on nasal polyps. *J Laryngol Otol.* 2006;120:1023-5.
482. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:1122-8.
483. Montone KT. Role of fungi in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis: an update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13:224-8.
484. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, Essa E, Elsayyeh A, Elnakib O, et al. The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: A randomized, controlled study. *Ear Nose Throat J.* 2011;90:E1-7.
485. Sacks PL 4th, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26:141-7.
486. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD008263.
487. Stankiewicz JA, Musgrave BK, Scianna JM. Nasal amphotericin irrigation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16:44-6.
488. Murr AH, Goldberg AN, Pletcher SD, Dillehay K, Wymer LJ, Vesper SJ. Some chronic rhinosinusitis patients have elevated populations of fungi in their sinuses. *Laryngoscope.* 2012;122:1438-45.
489. Ricchetti A1, Landis BN, Maffioli A, Giger R, Zeng C, Lacroix JS. Effect of antifungal nasal lavage with amphotericin B on nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2002;116:261-3.
490. Jornot L, Rochat T, Lacroix JS. Nasal polyps and middle turbinates epithelial cells sensitivity to amphotericin B. *Rhinology.* 2003;41:201-5.
491. Javer AR, Chan KO. Itraconazole in the treatment of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:P54.
492. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;37:870-4.
493. Rains BM III, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol.* 2003;17:1-8.
494. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear Nose Throat J.* 2004;83:692, 694-5.
495. Ottoline ACX, Tomita S, Marques MPC, Felix F, Ferraiolo PN, Laurindo RSS. Antibiotic prophylaxis in otolaryngologic surgery. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2013;17:85-91.
496. Portela RA, Hootnick J, McGinn J. Perioperative care in functional endoscopic sinus surgery: a survey study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2:27-33.
497. Tysome J, Sharp H. Current trends in pre and postoperative management of functional endoscopic sinus surgery. *IJORL.* 5(2). Disponível em: <http://ispub.com/IJORL/5/2/12413>. Acessado em 20/09/2013.
498. Hwang PH, Nayak JV, Wang JY. Endoscopic Sinus Surgery: A Patient's Guide. Disponível em: http://med.stanford.edu/ohns/patient_care/sinus_guide.html. Acessado em 20/09/2013.
499. Preparing for Endoscopic Sinus Surgery. Disponível em: http://www.hopkinsmedicine.org/sinus/patient_information/preparing_for_endoscopic_sinus_surgery.html. Acessado em 20/09/2013.
500. Cirurgia endoscópica dos seios paranasais. Disponível em: http://www.otorrinousp.org.br/imageBank/seminarios/seminario_76.pdf. Acessado em 20/09/2013.
501. Maier W, Strutz J. Perioperative single dose prevention with cephalosporins in the ENT area. A prospective randomized study. *Laryngorhinotologie.* 1992;71:365-9.
502. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008, 67p.
503. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14:73-156.
504. Quintero GA, Sefair C, Ferraz EM, Ferraina P, Robledo F, Hartman C. Manual Latino-americano de Guias Baseadas na Evidência - SHEA. Estratégias para a Prevenção da Infecção Associada ao Atendimento na Saúde - ESPAAAS. 2009. 184p. Disponível em: www.shea-online.org. Acessado em 20/09/2013.
505. Albert Stein - Sociedade Beneficente Israelita Brasileira. Profilaxia antimicrobiana em cirurgia. Manual Farmacêutico. Disponível em www.einstein.br. Acessado em 20/09/2013.
506. Protocolo de antibioticoprofilaxia no paciente cirúrgico. 2014. Disponível em: www.hospitalsiriolibanes.org.br/.../protocolo-antibioticoprofilaxia.pdf. Acessado em 20/09/2013.
507. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. *Laryngoscope.* 2007;117:1-28.
508. Atighechi S, Azimi MR, Mirvakili SA, Baradaranfar MH, Dadgarnia MH. Evaluation of intraoperative bleeding during an endoscopic surgery of nasal polyposis after a pre-operative single dose versus a 5-day course of corticosteroid. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:2451-4.
509. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:573-8.
510. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, Naidoo Y, Panizza B, Uren B, et al. Image-guided surgery influences perioperative from ESS: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;149:17-29.
511. Ahmed J, Pal S, Hopkins C, Jayaraj S. Functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD008515.
512. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Long-term outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review. *Laryngoscope.* 2014;124:43-9.
513. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery: theory and diagnosis. *Arch Otolaryngol.* 1985;111:576-82.
514. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery - concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94:147-56.

515. Fellipu A. Nasal centripetal endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:581-5.
516. Catalano PJ, Strouch M. The minimally invasive sinus technique: theory and practice. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37:401-9, viii.
517. Setliff RC 3rd. Minimally invasive sinus surgery: the rationale and the technique. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29:115-24.
518. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalization) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127:131-40.
519. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1557-61.
520. Wu AW, Ting JY, Platt MP, Tierney HT, Metson R. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2014;124:29-33.
521. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hannley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. *Am J Rhinol*. 2005;19:537-43.
522. Chester AC, Antisdell JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:633-9.
523. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Endoscopic sinus surgery for the excision of nasal polyposis: a systematic review of safety and effectiveness. *Am J Rhinol*. 2006;20:506-19.
524. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:162-6.
525. Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:460-6.
526. Snidvongs K, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion. *Laryngoscope*. 2013;123:1070-4.
527. Lee JM, Chiu AG. Role of maximal endoscopic sinus surgery techniques in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin NAm*. 2010;43:579-89, ix.
528. Cho D, Hwang PH. Results of endoscopic maxillary mega-antrostomy in recalcitrant maxillary sinusitis. *Am J Rhinol*. 2008;22:658-62.
529. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified Lothrop procedure: a systematic review and meta-analyses. *Laryngoscope*. 2009;119:1828-33.
530. Cornet ME, Reinartz SM, Georgalas C, van Spronsen E, Fokkens WJ. The microdebrider, a step forward or an expensive gadget? *Rhinology*. 2012;50:191-8.
531. Kacker A, Tabae A, Anand V. Computer-assisted surgical navigation in revision endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2005;38:473-82, vi.
532. Tomazic PV, Stammberger H, Braun H, Habermann W, Schmid C, Hammer GP, et al. Feasibility of balloon sinuplasty in patients with chronic rhinosinusitis: the Gratz experience. *Rhinology*. 2013;51:120-7.
533. Koskinen A, Penttilä M, Myller J, Hammarén-Malmi S, Silvola J, Haahtela T, et al. Endoscopic sinus surgery might reduce exacerbations and symptoms more than balloon sinuplasty. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26:150-56.
534. Plaza G, Eisenberg G, Montojo J, Onrubia T, Urbasos M, O'Connor C. Balloon dilation of the frontal recess: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011;120:511-8.
535. Welch KC, Stankiewicz JA. A contemporary review of endoscopic sinus surgery: techniques, tools and outcomes. *Laryngoscope*. 2009;119:2258-68.
536. Harvey RJ, Psaltis A, Schlosser RJ, Witterick IJ. Current concepts in topical therapy for chronic sinonasal disease. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:217-31.
537. Moller W, Schuschnig U, Celik G, Munzings W, Bartenstein P, Haussinger P, et al. Topical Drug delivery in chronic rhinosinusitis patients before and after sinus surgery using pulsating aerosols. *PLoS One*. 2013;6:e74991.
538. Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadavers in us irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:137-42.
539. Snidvongs K, Chaowanapanja P, Aumjaturapat S, Chusakul S, Praweswararat P. Does nasal irrigation enter paranasal sinuses in chronic rhinosinusitis? *Am J Rhinol*. 2008;22:483-6.
540. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2008;118:2078-81.
541. Rowe-Jones JM1, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2005;43:2-10.
542. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47:280-6.
543. Stjarne P, Olsson P, Alenius M. Use of mometasone furoate to prevent polyp relapse after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:296-302.
544. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. F Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1395-400.
545. Baradaranfar MH, Ahmadi ZS, Dadgarnia MH, Bermanian MH, Atighechi S, Karimi G, et al. Comparison of effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271:311-6.
546. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD009274.
547. Fandiño M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:e146-57.
548. Adappa ND, Wei CC, Palmer JN. Nasal irrigation with or without drugs: the evidence. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20:53-7.
549. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2004;114:2224-7.
550. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol*. 2008;33:462-5.
551. Cain R, Lal D. Update on the management of chronic rhinosinusitis. *Infect Drug Resist*. 2013;6:1-14.
552. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, Stewart MG, Bhattacharyya N, Kennedy DW, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:417-30.
553. Liang KL, Su MC, Tseng HC, Jiang RS. Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37:148-53.
554. Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, Doghramji L, Cohen MB, Prince A, et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol*. 2008;22:34-7.
555. Farag AA, Deal AM, McKinney KA, Thorp BD, Senior BA, Ebert CS Jr, et al. Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs. hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013;3:276-80.
556. Rudmik L, Smith TL. Evidence-based practice: postoperative care in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012;45:1019-32.
557. Orlandi RR, Hwang PH. Perioperative care for advanced rhinology procedures. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39:463-73, viii.
558. Kupferberg SB, Bent JP 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117:35-41.
559. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis: pathogenesis and management strategies. *Drugs*. 2004;64:363-74.

560. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. II. Treatment and follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:395-402.
561. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267:233-8.
562. Saleh AM, Torres KM, Murad MH, Erwin PJ, Driscoll CL. Prophylactic perioperative antibiotic use in endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:533-8.
563. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24:306-9.
564. Annys E, Jorissen M. Short term effects of antibiotics (Zinnat) after endoscopic sinus surgery. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2000;54:23-8.
565. Moriama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology.* 1995;33:166-70.
566. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23:303-6.
567. Monto AS, Ullman BM. Acute respiratory illness in an American community. The Tecumseh study. *JAMA.* 1974;227:164-9.
568. Fox JP, Hall CE, Cooney MK, Luce RE, Kronmal RA. The Seattle virus watch. II. Objectives, study population and its observation, data processing and summary of illnesses. *Am J Epidemiol.* 1972;96:270-85.
569. Stahlberg MR. Effect of the type of day care on the occurrence of acute respiratory tract infections among young children. *Duodecim.* 1981;97:1394-403.
570. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. *Pediatrics.* 2007;119:e1408-12.
571. Spaeth J, Krugstein U, Schlondorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1997;39:25-40.
572. Park IH, Song JS, Choi H, Kim TH, Hoon S, Lee SH, et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1347-50.
573. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis.* 2012;54:e72-e112.
574. Wald ER. Beginning antibiotics for acute rhinosinusitis and choosing the right treatment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30:143-52.
575. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics.* 2013;132:e262-80.
576. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Koivunen P, Ilkko E, Tapiainen T, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics.* 2003;111:e586-9.
577. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:581-3.
578. Wald ER, Milmoie GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med.* 1981;304:749-54.
579. Falagas ME, Giannopoulos KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, Karageorgopoulos DE. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:543-52.
580. Critchley IA, Jacobs MR, Brown SD, Traczewski MM, Tillotson GS, Janjic N. Prevalence of serotype 19A *Streptococcus pneumoniae* among isolates from U.S. children in 2005-2006 and activity of faropenem. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2639-2643.
581. Jacobs MR, Good CE, Windau AR, Bajaksouzian S, Biek D, Critchley IA, et al. Activity of ceftaroline against recent emerging serotypes of *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:2716-9.
582. American Academy of Pediatrics, Sub-committee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics.* 2001;108:798-808.
583. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics.* 1991;87:311-316.
584. Brook I, Gober AE. Antimicrobial resistance in the nasopharyngeal flora of children with acute maxillary sinusitis and maxillary sinusitis recurring after amoxicillin therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:399-402.
585. Elwany S, El-Dine AN, El-Medany A, Omran A, Mandour Z, El-Salam AA. Relationship between bacteriology of the adenoid core and middle meatus in children with sinusitis. *J Laryngol Otol.* 2011;125:279-81.
586. Shin KS, Cho SH, Kim KR, Tae K, Lee SH, Park CW, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:1643-50.
587. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP, Eberly SM, Massey EN, Le HT et al. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:824-30.
588. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:19-21.
589. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:619-24.
590. Gysin C, Alotman GA, Papsin BC. Sinonasal disease in cystic fibrosis: clinical characteristics, diagnosis, and management. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:481-9.
591. 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.
592. Brook I. Bacteriology of acute and chronic ethmoid sinusitis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:3479-80.
593. Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bullae in children with chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991;117:179-81.
594. Hsin CH, Su MC, Tsao CH, Chuang CY, Liu CM. Bacteriology and antimicrobial susceptibility of pediatric chronic rhinosinusitis: a 6-year result of maxillary sinus punctures. *Am J Otolaryngol.* 2010;31:145-9.
595. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD006394.
596. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:348-52.
597. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72:1541-5.
598. Criddle MW, Stinson A, Savliwala M, Coticchia J. Pediatric chronic rhinosinusitis: a retrospective review. *Am J Otolaryngol.* 2008;29:372-8.
599. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *Laryngoscope.* 2008;118:871-3.
600. Ramadan HH, Terrell AM. Balloon catheter sinuplasty and adenoidectomy in children with chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119:578-82.
601. Hebert RL 2nd, Bent JP 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 1998;108:796-9.