

The logo features the text "EPOS" in a dark blue, serif font. The letter "P" has a small superscript "3" above it. The text is centered within a white rectangular box, which is itself centered within a larger, light blue, horizontally-oriented oval shape.

E³POS

EAACI

Position Paper sobre Rinossinusite

e Pólipos Nasais

Participantes:

Wytske Fokkens, Presidente
Valerie Lund, Co-Presidente
Joaquim Mullol, Co-Presidente

Claus Bachert
Roxanna Cobo
Martin Desrosiers
Peter Hellings
Mats Holmstrom
Maya Hijtönen
Nick Jones
Livije Kalogjera,
David Kennedy
Jean Michel Klossek
Marek Kowalski
Eli Meltzer
Bob Naclerio
Desiderio Passali
David Price
Herbert Riechelmann
Glenis Scadding
Heinz Stammberger
Mike.thomas
Richard Voegels
De-Yun Wang

Sumário

1 Introdução

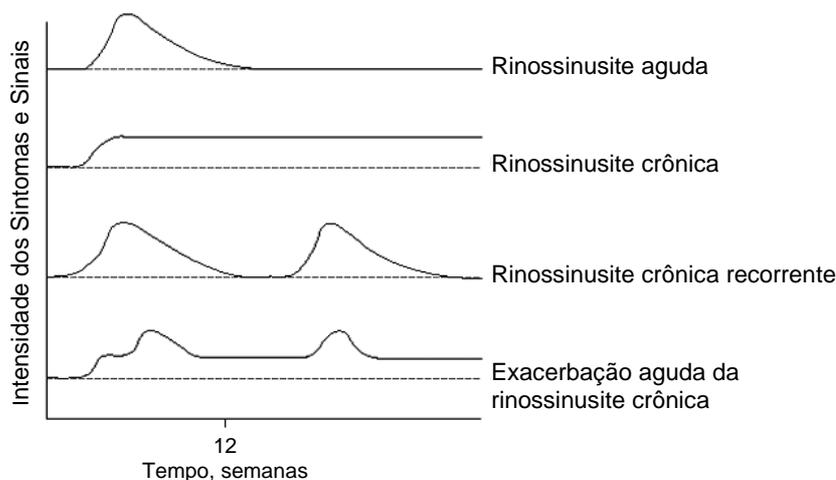
2 Definição de rinosinusite e pólipos nasais

2-1 Introdução

A rinite e a sinusite geralmente coexistem e são concomitantes na maioria dos indivíduos; assim, a terminologia correta agora é *rinosinusite*. O diagnóstico da rinosinusite é feito por uma grande variedade de médicos, incluindo alergologistas, otolaringologistas, pulmonologistas, médicos de cuidados primários e muitos outros. Portanto, uma definição precisa, eficaz e acessível da rinosinusite é necessária. Diversos grupos publicaram relatórios sobre a rinosinusite e sua definição. Na maioria destes relatórios, as definições têm como base a sintomatologia e a duração da doença e uma única definição é almejada por todos os médicos (1-4).

Até recentemente, a rinosinusite era geralmente classificada com base em sua duração em grave, grave recorrente, crônica e crônica agudizada (ver figura 1). Esta divisão não está em correlação com a classificação da rinite. Além disso, não incorpora a gravidade da doença. Também devido à longa linha do tempo de 12 semanas com rinosinusite crônica, pode ser difícil discriminar entre a rinosinusite aguda recorrente e a rinosinusite crônica com ou sem exacerbações.

Figura 2-1. Antiga classificação de rinosinusite (5)-



Devido às grandes diferenças nas possibilidades técnicas para diagnosticar e tratar a rinosinusite/ pólipos nasais por diversas disciplinas, a necessidade de diferenciar entre subgrupos varia. De um lado os epidemiologistas querem uma definição utilizável que não imponha muitas restrições para estudar grandes populações. Por outro lado, os pesquisadores em um cenário clínico necessitam de um conjunto de itens claramente definidos que descrevam sua população de pacientes precisamente e evite a comparação de “maças e laranjas” em estudos que se relacionem ao diagnóstico e tratamento. A força-tarefa tentou acomodar estas diferentes necessidades oferecendo definições que podem ser aplicadas em diferentes circunstâncias. Desta forma, a força-tarefa espera melhorar a comparabilidade dos estudos, aumentando, assim, o diagnóstico e tratamento com base em evidência dos pacientes com rinosinusite e pólipos nasais.

2-2 Definição clínica

2-2-1 Definição clínica de rinossinusite/ pólipos nasais

A rinossinusite (incluindo pólipos nasais) é definida como:

- Inflamação do nariz e os seios paranasais caracterizada por dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

± pressão/dor facial,
± redução ou perda do olfato;

e também

- Sinais endoscópicos de:
 - pólipos e/ou;
 - descarga mucopurulenta principalmente do meato médio e/ou;
 - edema/ obstrução mucosal principalmente no meato médio,

e/ou

- Alterações de CT:
 - alterações mucosais dentro do complexo ostiomeatal e/ou seios.

2-2-2 Gravidade da doença

A doença pode ser dividida em LEVE, MODERADA E GRAVE com base na pontuação da escala análoga visual (VAS) de gravidade (0-10 cm):

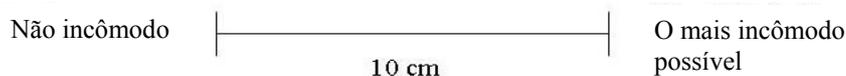
LEVE = VAS 0-3

MODERADA = VAS >3-7

GRAVE = VAS >7-10

Para avaliar a gravidade total, é solicitado ao paciente que indique em uma VAS a resposta para a seguinte pergunta:

O quão incômodos são os seus sintomas de rinossinusite?



2-2-3 Duração da doença

Aguda

< 12 semanas
resolução completa dos sintomas.

Crônica

>12 semanas sintomas
sem resolução completa dos sintomas.

A rinossinusite crônica também pode estar sujeita às exacerbações

2-3 Definição para o uso em estudos de epidemiologia/ Prática Geral

Para estudos epidemiológicos, a definição tem como base a sintomatologia sem exame ENT ou radiologia.

A rinossinusite aguda é definida como

início repentino de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial,
- ± redução ou perda do olfato;

por <12 semanas,
com intervalos sem sintomas, se o problema é recorrente,
com validação por telefone ou entrevista.

Perguntas sobre sintomas alérgicos, isto é, espirro, rinorréia aquosa, coceira nasal ou olhos úmidos com coceira, devem ser incluídas.

A rinossinusite aguda pode ocorrer uma vez ou mais de uma vez em um período de tempo definido (ou ? por ano)

A rinossinusite viral aguda/ resfriado comum é definida como:

duração dos sintomas por menos de 10 dias

A rinossinusite aguda não viral é definida como:

aumento dos sintomas após 5 dias ou sintomas persistentes após 10 dias com menos que 12 semanas de duração

A rinossinusite crônica com ou sem pólipos nasais é definida como:

presença de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial,
- ± redução ou perda do olfato;

por >12 semanas,
com validação por telefone ou entrevista.

Perguntas sobre sintomas alérgicos, isto é, espirro, rinorréia aquosa, coceira nasal ou olhos úmidos com coceira, devem ser incluídas.

2-4 Definição para pesquisa

Para os fins de pesquisa, a rinossinusite aguda é definida como acima. Bacteriologia (punção antral, punção no meato médio) e/ou radiologia (raio-X, CT) são aconselháveis, mas não obrigatórias.

Para os fins de pesquisa, a rinossinusite crônica (CRS) é definida como acima. A CRS é a principal descoberta e a polipose nasal (NP) é considerada um subgrupo desta entidade. Para os

fins de um estudo, a diferenciação entre a CRS e a NP deve ter como base a endoscopia ambulatorial. A definição de pesquisa tem como base a presença de pólipos e cirurgia anterior.

2-4-1 Definição de rinosinusite crônica quando nenhuma cirurgia anterior do seio foi realizada

<u>Polipose</u>	bilateral, endoscopicamente visualizada no meato médio
<u>Rinosinusite crônica</u>	nenhum pólipos visível no meato médio, se necessário após descongestionante

Esta definição aceita que existe um espectro da doença na CRS que inclui alteração polipóide nos seios e/ou meato médio, mas exclui aqueles com doença polipóide existente na cavidade nasal para evitar sobreposição.

2-4-2 Definição de rinosinusite crônica quando cirurgia do seio foi realizada:

Uma vez que a cirurgia alterou a anatomia da parede lateral, a presença de pólipos é definida como lesões pedunculadas bilaterais em oposição à mucosa irregular > 6 meses após a cirurgia no exame endoscópico. Qualquer doença mucosal sem quaisquer pólipos evidentes deve ser considerada como CRS.

2-4-3 Condições para sub-análise

As seguintes condições devem ser consideradas para a sub-análise:

1. sensibilidade à aspirina com base na provocação positiva oral, bronquial ou nasal ou um histórico óbvio;
2. asma/ hiperreatividade brônquica /COPD/ bronquiectasia com base nos sintomas, testes de função respiratória;
3. alergia com base em um IgE ou SPTs séricos específicos;

2-4-4 Exclusão dos estudos gerais

Os pacientes com as seguintes doenças devem ser excluídos dos estudos gerais, mas podem ser os indivíduos de um estudo específico sobre rinosinusite crônica e/ou polipose nasal:

1. fibrose cística com base em um teste de suor positivo ou alelos de DNA;
2. imunodeficiência grave (congenita ou adquirida);
3. problemas mucociliares congênitos, por exemplo, discinesia ciliar primária (PCD);
4. bolas fúngicas não invasivas e doença fúngica invasiva;
5. vasculite sistêmica e doenças granulomatosas.
6. abuso de cocaína
7. neoplasia

3 Rinossinusite crônica e pólipos nasais

3-1 Anatomia e (pato)fisiologia

O nariz e os seios paranasais constituem um conjunto de espaços preenchidos por ar dentro do crânio anterior. Os seios paranasais se comunicam com a cavidade nasal através de pequenas aberturas. A cavidade nasal e seus seios paranasais adjacentes são alinhados pelo epitélio colunar ciliado pseudo-estratificado. Isto contém células caliciformes e glândulas nasais, produtoras de secreções nasais que mantêm a unidade do nariz e formam um “tapis roulant” do muco. Partículas e bactérias podem ser pegadas no muco, tornando-se inofensivas por enzimas como lisozima e lactoferrina e transportadas para o esôfago. Os cílios desempenham um papel importante no transporte do muco. Todos os seios paranasais são geralmente limpos por este transporte mucociliar, embora o transporte a partir de grandes áreas dos seios passe através de pequenas aberturas em direção à cavidade nasal.

Um papel fundamental na patogênese da rinossinusite é desempenhado pelo complexo ostiomeatal, uma unidade funcional que é composta pelos óstios dos seios maxilares, células etmoidais anteriores e seus óstios, infundíbulo etmoidal, hiato semilunar e meato médio. O principal elemento é a manutenção da patência ostial. Especificamente, a patência ostial afeta significativamente a composição e a secreção da mucosa; além disso, um óstio aberto permite a desobstrução mucociliar para remover facilmente substância particulada e bactéria. Os problemas ocorrem se o orifício for muito pequeno para a quantidade de muco, se a produção de muco for aumentada, por exemplo, durante uma infecção do trato respiratório superior (URI) ou se a função ciliar for prejudicada. Segue-se o equilíbrio das secreções e a exportação bacteriana cessa, causando ou exacerbando a inflamação da mucosa enquanto a aeração da mucosa é reduzida, causando mais disfunção ciliar. Este ciclo vicioso pode ser difícil de ser interrompido, e se a condição persistir, pode resultar em rinossinusite crônica. Na sinusite crônica, o papel da oclusão do óstio parece ser menos pronunciado do que na rinossinusite aguda.

3-2 Rinossinusite

A rinossinusite é um processo inflamatório envolvendo a mucosa do nariz e um ou mais seios. As mucosas do nariz e seios formam um continuum e assim com maior frequência as membranas mucosas dos seios são envolvidas em doenças que são primeiramente causadas por uma inflamação da mucosa nasal. A rinossinusite crônica é uma doença multifatorial (6). Os fatores contribuintes podem ser a diminuição da capacidade mucociliar (7, 8), infecção (bacteriana) (9), alergia (10), inchaço da mucosa por outra razão, ou raramente obstruções físicas causadas por variações morfológicas/anatômicas na cavidade nasal ou seios paranasais (11, 12). Um papel na patogênese da rinossinusite é certamente desempenhado pelo complexo ostiomeatal, uma unidade funcional que inclui o óstio do seio maxilar, células etmoidais anteriores e seus óstios, infundíbulo etmoidal, hiato semilunar e meato médio. O principal elemento é a manutenção da patência ostial. Uma discussão a fundo sobre os fatores contribuintes para a rinossinusite crônica e pólipos nasais pode ser encontrada no capítulo 4-4 e 4-6.

3-3 Pólipos nasais e rinosinusite crônica

Os pólipos nasais e rinosinusite crônica são geralmente considerados juntos como uma única doença, uma vez que parece impossível diferenciar claramente as duas entidades (13-15). A polipose nasal (NP) é considerada um subgrupo da rinosinusite crônica (CRS) (fig. 1). A questão permanece sendo por que a “distensão” da mucosa se desenvolve em pacientes com polipose e não em todos os pacientes com rinosinusite. Os pólipos nasais apresentam uma forte tendência a retornar após a cirurgia mesmo quando a aeração é melhorada (16). Isto pode refletir uma propriedade distinta da mucosa dos pacientes com pólipo que ainda precisa ser identificada. Alguns estudos tentaram dividir a rinosinusite crônica e os pólipos nasais com base nos marcadores inflamatórios (17-21). Embora estes estudos apontem para uma eosinofilia e expressão da IL-5 mais pronunciadas nos pólipos nasais do que aquelas observadas nos pacientes com rinosinusite crônica, estes estudos também indicam um continuum no qual diferenças podem ser observadas nos finais dos espectros, mas no momento nenhuma divisão clara pode ser feita.

Figura 3-1. A relação entre a rinosinusite crônica e os pólipos nasais



Os pólipos nasais parecem estruturas semelhantes a uvas na cavidade nasal superior, originando-se de dentro do complexo ostiomeatal. Eles consistem em tecido conectivo solto, edema, células inflamatórias e algumas glândulas e capilares, e são cobertos com diversos tipos de epitélios, na maioria epitélio pseudoestratificado respiratório com células ciliadas e células caliciformes. Os eosinófilos são as células inflamatórias mais comuns nos pólipos nasais, mas os neutrófilos, mastócitos, células plasmáticas, linfócitos e monócitos também estão presentes, bem como fibroblastos. IL-5 é a citocina predominante na polipose nasal, refletindo a ativação e a sobrevivência prolongada dos eosinófilos (22).

A razão por que os pólipos se desenvolvem em alguns pacientes e não em outros permanece desconhecida. Existe uma relação definida nos pacientes com “tríade de Samter”: asma, sensibilidade a NSAID e pólipos nasais. Entretanto, nem todos os pacientes com sensibilidade a NSAID apresentam pólipos nasais e vice-versa. Na população geral, a prevalência de pólipos nasais é de 4% (23). Em pacientes com asma, uma prevalência de 7 a 15% foi observada considerando que, na sensibilidade a NSAID, os pólipos nasais são encontrados em 36 a 60% dos pacientes (24, 25). Já foi aceito que alergia predispõe aos pólipos nasais porque os sintomas de rinorréia aquosa e inchaço mucosal estão presentes nas duas doenças e os eosinófilos são abundantes. Entretanto, os dados epidemiológicos não apresentam evidência para esta relação: pólipos são encontrados em 0,5 a 1,5% dos pacientes com teste cutâneo por punção positivo para alérgenos comuns (25, 26).

4 Epidemiologia e fatores predisponentes

4-1 Introdução

A incidência de rinosinusite viral aguda (resfriado comum) é bastante alta. Estimou-se que adultos sofrem de 2 a 5 resfriados por ano e crianças em idade escolar podem sofrer de 7 a 10 resfriados por ano. A incidência exata é difícil de ser medida uma vez que a maioria dos pacientes com resfriado comum não consultam um médico. Recentemente, um estudo de controle de caso na população holandesa concluiu uma estimativa de 900000 consultas anuais para infecção aguda do trato respiratório. Rinovírus (24%) e Influenzae (11%) foram os agentes isolados mais comuns. (Van Gageldonk and coll Clin Infect Dis 2005 41 490-7) Dados mais confiáveis estão disponíveis sobre rinosinusite aguda. Conforme mencionado anteriormente, a rinosinusite não viral é definida como um aumento dos sintomas após 5 dias ou sintomas persistentes após 10 dias depois do início de dois ou mais dos seguintes sintomas: congestão/bloqueio, descarga, gotejamento nasal anterior/posterior, pressão/dor facial e/ou redução/perda do olfato. Estima-se que somente 0,5% a 2% das URTIs virais são complicadas por infecção viral; entretanto, a incidência exata é desconhecida devido à dificuldade de distinguir a infecção viral da infecção bacteriana sem estudos invasivos de punção do seio. Os resultados da cultura bacteriana em casos suspeitos de sinusite aguda adquirida na comunidade são positivos em somente 60% dos casos (27). Os sinais e sintomas da infecção bacteriana podem ser leves e geralmente solucionados espontaneamente (28, 29).

Apesar da alta prevalência e significativa morbidez da rinosinusite crônica e pólipos nasais, existem somente dados precisos limitados sobre a epidemiologia destas condições. Esta observação está principalmente relacionada à falta de uma definição uniformemente aceita para a CRS. Além disso, o critério de seleção de paciente difere amplamente entre os estudos de epidemiologia, complicando a comparação dos estudos.

Ao interpretar os dados epidemiológicos, deve-se dar atenção a uma tendência significativa a seleção dos diferentes estudos apresentados abaixo. O objetivo desta seção do documento EPOS é oferecer uma visão geral dos dados de epidemiologia atualmente disponíveis sobre rinosinusite e pólipos nasais e ilustrar os fatores que se acredita predispor o desenvolvimento.

4-2 Rinosinusite aguda bacteriana

Ao descrever a incidência de rinosinusite aguda bacteriana, diversos debates sobre a definição real da condição têm ocorrido. Por exemplo, na Revisão de Cochrane sobre antibióticos para sinusite aguda, os estudos foram incluídos se a sinusite era comprovada por um histórico clínico consistente e evidência radiográfica ou de aspiração de sinusite aguda (30). Entretanto, a maioria das diretrizes sobre o diagnóstico de rinosinusite aguda bacteriana baseia o diagnóstico nos sintomas e exame clínico. Entretanto, se o diagnóstico tem como base somente o exame clínico, a taxa de resultados falso-positivos é alta. Em pacientes com diagnóstico clínico de rinosinusite aguda, menos da metade apresentou anormalidades significativas no exame de raio-X (31). Com base na aspiração/punção do seio (considerada mais precisa), 49-83% dos pacientes sintomáticos apresentavam sinusite aguda (32). Comparada com a punção/aspiração, a radiografia ofereceu capacidade moderada para diagnosticar sinusite. Usando a opacidade do seio ou fluído como o critério para sinusite, a radiografia apresentou uma sensibilidade de 0,73 e especificidade de 0,80 (32).

Uma média de 8,4 % da população holandesa relatou pelo menos um episódio de rinosinusite aguda por ano em 1999 (33). A incidência de visitas ao clínico geral devido à sinusite aguda nos Países Baixos em 2000 foi 20,0 por 1.000 homens e 33,8 por 1.000 mulheres (34). De

acordo com os dados da Pesquisa Nacional de Cuidados Médicos Ambulatoriais (NAMCS) nos EUA, a sinusite é o quinto diagnóstico mais comum para o qual um antibiótico é prescrito. A sinusite é responsável por 9% e 21% de todas as prescrições pediátricas e adultas de antibióticos, respectivamente, feitas em 2002 (2).

4-3 Fatores associados com a rinosinusite aguda

4-3-1 Patógenos

A superinfecção por bactéria na mucosa danificada por infecção viral (resfriado comum) é a causa mais importante da rinosinusite aguda. As espécies mais comuns de bactéria isoladas dos seios maxilares dos pacientes com rinosinusite aguda são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, a última sendo mais comum em crianças (35, 36). Outras espécies de estreptococos, bactérias anaeróbicas e *Staphylococcus aureus* causam uma pequena porcentagem de casos. Os padrões de resistência dos patógenos predominantes variam consideravelmente (37, 38). A prevalência e o grau de resistência antibacteriana em patógenos respiratórios comuns estão crescendo mundialmente. Na França, os aumentos na resistência foram observados durante os últimos vinte anos na mesma área geográfica para *H influenzae* e *S pneumoniae* (39). A associação entre o consumo inapropriado de antibióticos e a prevalência da resistência é amplamente aceito com base na experiancia in vitro (40). Os patógenos também podem influenciar a gravidade da sintomatologia (41).

4-3-2 Diminuição da capacidade ciliar

O fluxo mucociliar normal é um mecanismo de defesa não defensivo significativo na prevenção da rinosinusite. A rinosinusite viral resulta na perda dos cílios e células ciliadas, atingindo um máximo cerca de uma semana após a infecção. Três semanas após o início da infecção, o número de cílios e células ciliadas aumenta para quase normal. Entretanto, como um sinal de regeneração, cílios curtos imaturos (0,7 a 2,5 microns de comprimento) foram geralmente observados (42). A diminuição da função mucociliar durante a rinosinusite viral resulta em uma sensibilidade aumentada à infecção bacteriana.

Também em experimentos com animais demonstrou-se que logo após a exposição à bactéria patogênica, como *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, uma perda significativa das células ciliadas da mucosa sinusal e uma interrupção correspondente do fluxo mucociliar normal ocorreu.(43).

4-3-3 Alergia

Artigos de revisão sobre sinusite sugeriram que a atopia predispõe a rinosinusite (44). Esta teoria é atrativa devido à popularidade do conceito de que a doença na área ostiomeatal contribui para o desenvolvimento da doença sinusal. Espera-se que a mucosa em um indivíduo com rinite alérgica esteja inchada e, desta forma, sujeita a obstruir o óstio do seio, reduzir a ventilação, levando à retenção do muco, que por sua vez pode estar mais propenso à infecção. Além disso, ocorreu um aumento no grupo de opinião que considera a mucosa das vias aéreas nasais como sendo um continuum com os seios paranasais refletidos no termo 'rinosinusite' (45). Entretanto, o número de estudos determinando a ocorrência de rinosinusite aguda em pacientes com ou sem alergia é bastante limitado.

Savolainen estudou a ocorrência da alergia em 224 pacientes com rinosinusite aguda verificada através de um questionário de alergia, teste cutâneo e esfregações nasais. A alergia foi encontrada em 25% dos pacientes e considerada provável em outros 6,5%. As porcentagens

correspondentes no grupo de controle eram 16,5 e 3, respectivamente. Não houve diferenças entre os pacientes alérgicos e não alérgicos em relação ao número de episódios anteriores de sinusite aguda nem de irrigações dos seios realizadas anteriormente. As descobertas bacteriológicas e radiológicas não diferiram significativamente entre os grupos (46). Alho demonstrou que os pacientes com rinite alérgica mediada por IgE apresentaram alterações mais graves nos seios paranasais na varredura por CT do que os indivíduos não alérgicos durante os resfriados virais. Estas alterações indicam funcionamento comprometido dos seios e pode aumentar o risco de sinusite bacteriana (47). Alho estudou as modificações celulares durante a rinite aguda viral em três grupos diferentes (pacientes alérgicos, com sinusite recorrente e saudáveis). Nenhuma diferença significativa nas células inflamatórias foi encontrada em qualquer grupo durante as fases aguda (D0) e convalescente (D21).

Concluindo, embora uma hipótese atrativa, podemos repetir a declaração feita uma década atrás de que não há relatórios prospectivos publicados sobre a incidência de rinosinusite infecciosa nas populações com ou sem rinosinusite alérgica claramente definida (48).

4.3.4. *Helicobacter Pylori* e refluxo laringofaríngeo

Somente alguns artigos podem ser encontrados na literatura em relação ao papel do refluxo laringofaríngeo (LPR) e/ou infecção por *Helicobacter pylori* na patogênese da rinosinusite aguda. More investigou um possível papel com a rinosinusite crônica, mas sem resultados significativos.

Wise descreveu uma correlação entre o LPR (detectado com um sensor de pH e/ou com pontuações de sintomas) e gotejamento nasal posterior sem as descobertas típicas da rinosinusite crônica, um problema que pode predispor um indivíduo a uma infecção aguda bacteriana (49).

Em uma ficha clínica, Dinis salienta a presença de *Helicobacter* no seio esfenóide de um paciente com sinusite esfenóide grave que também foi tratado com terapia de HP (50).

Portanto, mesmo que não haja uma correlação clara entre a doença de refluxo e/ou a infecção por HP e rinosinusite aguda, este é, sem dúvida, um campo para futuras investigações quando se considera o aumento deste problema gastrointestinal nos países desenvolvidos e o fato de que o conteúdo ácido do refluxo e a própria infecção por *Helicobacter* pode causar diminuição da capacidade mucociliar.

4-4 Rinossinusite crônica (CRS)

A CRS é um dos problemas de cuidados com a saúde mais comuns, com custos médicos diretos significativos e grave impacto nas doenças das vias aéreas inferiores e resultados gerais de saúde (51, 52). A insuficiência de dados epidemiológicos precisos sobre CRS e pólipos nasais contrasta com as informações mais abundantes sobre microbiologia, diagnóstico e opções de tratamento para estas condições. Ao revisar a literatura atual sobre CRS, torna-se claro que apresentar uma estimativa precisa da prevalência da CRS permanece arriscado, devido à heterogeneidade do distúrbio e à imprecisão do diagnóstico geralmente

usado nas publicações. Em uma pesquisa sobre a prevalência das condições crônicas, estimou-se que a CRS, definida como apresentando ‘problemas sinusais’ por mais de 3 meses no ano anterior à entrevista, afeta 15,5 % da população total nos Estados Unidos (53), classificando esta condição como a segunda em prevalência entre todas as condições crônicas. Subseqüentemente, a alta prevalência de CRS foi confirmada por outra pesquisa sugerindo que 16 % da população adulta nos EUA apresenta CRS (54). Entretanto, a prevalência de CRS diagnosticada por médicos é muito baixa; uma prevalência de 2% foi descoberta usando os códigos ICD-9 como um identificador (55). A corroboração do diagnóstico definitivo de CRS deve ser realizada com endoscopia nasal (56) ou CT (57). Uma vez que o diagnóstico de rinossinusite crônica é primeiramente baseado nos sintomas, geralmente excluindo disosmia, isto significa que o diagnóstico de CRS é geralmente superestimado (57). A maioria dos médicos de cuidados primários não possui o treinamento ou o equipamento para realizar endoscopia nasal, o que também resulta em sobrediagnóstico (58).

De forma interessante, a taxa de prevalência de CRS foi substancialmente maior nas mulheres, com uma razão mulheres/homens de 6/4 (53). No Canadá, a prevalência da CRS, definida como uma resposta afirmativa para a pergunta ‘O paciente apresentou sinusite diagnosticada por um profissional de saúde com duração de mais de 6 meses?’, variou de 3,4 % nos homens a 5,7 % nas mulheres (59). A prevalência aumentou com a idade, com uma média de 2,7 % e 6,6 % nos grupos de idade de 20-29 e 50-59 anos, respectivamente. Após os 60 anos de idade, os níveis de prevalência da CRS nivelou em 4,7 % (59). Em uma pesquisa nacional na Coreia, a prevalência geral da sinusite crônica, definida como a presença de pelos menos 3 sintomas nasais durando mais de 3 meses junto com a descoberta endoscópica de um pólipos nasal e/ou descarga mucopurulento dentro do meato médio, foi de 1,01 % (60), sem diferenças entre os grupos de idade ou sexo. Ao realizar a triagem de uma população não ENT, que pode ser considerada representante da população geral na Bélgica, Gordts et al. (61) relatou que 6 % dos indivíduos sofriam de descarga nasal crônica. Um estudo comparativo no norte da Escócia e no Caribe descobriu que em clínicas ORL, nas duas populações, havia uma prevalência similar de rinossinusite crônica (9,6% e 9,3%, respectivamente) (62). Não obstante as falhas dos estudos epidemiológicos sobre CRS, ela representa um distúrbio comum de origem multifatorial. Uma lista de fatores que se acredita estarem etiologicamente relacionados à CRS será discutida no capítulo seguinte.

4-5 Fatores associados com a rinossinusite crônica (CRS)

4-5-1 Diminuição da capacidade ciliar

Conforme pode ser concluído a partir da seção sobre anatomia e patofisiologia, a função ciliar desempenha um papel importante no clearance dos seios e na prevenção da inflamação crônica. A discinesia ciliar secundária é encontrada em pacientes com rinossinusite crônica e provavelmente é reversível, embora a restauração leve algum tempo (63). Conforme esperado em pacientes com síndrome de Kartagener e discinesia ciliar primária, a rinossinusite crônica é um problema comum e estes pacientes geralmente possuem um longo histórico de infecções respiratórias. Em pacientes com fibrose cística (CF), a incapacidade dos cílios em transportar o muco viscoso causa mau funcionamento ciliar e, conseqüentemente, rinossinusite crônica. Os pólipos nasais estão presentes em cerca de 40% dos pacientes com CF (64). Estes pólipos geralmente são mais neutrofílicos do que eosinofílicos em natureza, mas podem responder a esteróides, uma vez que esteróides inalados em pacientes com CF reduzem a inflamação neutrofílica (65-67).

4-5-2 Alergia

Artigos de revisão sobre a rinossinusite sugeriram que a atopia predispõe ao seu desenvolvimento (44, 68). É tentador especular que a inflamação alérgica no nariz predispõe o indivíduo atópico a desenvolver CRS. Ambas as condições compartilham a mesma tendência de prevalência crescente (69, 70) e são freqüentemente associadas.

Foi postulado (71) que o inchaço da mucosa nasal na rinite alérgica no local do óstio sinusal pode comprometer a ventilação e até mesmo obstruir o óstio sinusal, levando a retenção do muco e infecção. Além disso, houve um aumento no grupo de opinião que considera a mucosa das vias aéreas nasais como sendo um continuum com os seios paranasais e por isto o termo 'rinossinusite' foi introduzido (45). Entretanto, a análise crítica dos artigos relacionando a atopia como um fator de risco para rinossinusite infecciosa (crônica ou aguda) revela que, enquanto vários estudos sugerem uma maior prevalência da alergia em pacientes apresentando sintomas consistentes com sinusite do que seria esperado na população geral, é bem possível que tenha havido um processo de seleção significativo, uma vez que os médicos envolvidos geralmente tinham um interesse na alergia (21, 72-76). Diversos estudos revelam que marcadores de atopia são mais prevalentes nas populações com rinossinusite crônica. Benninger relatou que 54% dos pacientes ambulatoriais com rinossinusite crônica apresentaram um teste cutâneo por puntura positivo (77). Entre os pacientes com CRS sendo submetidos à cirurgia sinusal, a prevalência de testes cutâneos por puntura positivos varia de 50 a 84 % (46, 78, 79), dos quais a maioria (60%) apresenta sensibilidades múltiplas (79). Ainda em 1975, Friedman relatou uma incidência de atopia em 94% dos pacientes sendo submetidos à esfenotmoidectomia (80).

Entretanto, o papel da alergia na CRS é questionado por outros estudos epidemiológicos não demonstrando aumento na incidência de rinossinusite infecciosa durante a estação de pólen em pacientes sensibilizados por pólen. (48). Em um pequeno estudo prospectivo, nenhuma diferença na prevalência de rinossinusite purulenta foi encontrada entre os pacientes com e sem rinite alérgica (81). Além disso, a alergia foi encontrada em 31,5 % dos pacientes com sinusite maxilar aguda verificada, e não havia diferença entre os pacientes alérgicos e não alérgicos em relação ao número de episódios anteriores de sinusite aguda (46). Newman et al. relatou que enquanto 39% dos pacientes com CRS apresentavam asma, IgE específico elevado ou uma eosinofilia, somente 25% apresentavam marcadores verdadeiros para demonstrar que eram atópicos (82). Finalmente, Emanuel et al. (79) encontrou porcentagens relativamente inferiores de pacientes alérgicos nos grupos de pacientes com a doença sinusal mais grave em uma varredura por CT, e Iwens et al. (83) relatou que a prevalência e a extensão do envolvimento da mucosa sinusal na CT não foram determinadas pelo estado atópico.

Reunidos, os dados epidemiológicos demonstram uma prevalência aumentada da rinite alérgica em pacientes com CRS, mas o papel da alergia na CRS permanece incerto.

Estudos radiológicos não são úteis para esclarecer a correlação entre a alergia e a rinossinusite. Altas porcentagens de anormalidades na mucosa sinusal são encontradas em imagens radiológicas de pacientes alérgicos, por exemplo, 60% de incidência de anormalidades em varreduras por CT entre indivíduos com alergia a ambrosia (ragweed) durante a estação (84). Entretanto, deve-se interpretar estes dados com cuidado considerando o fato de que altas porcentagens de descobertas incidentais são encontradas em imagens radiológicas da mucosa sinusal de indivíduos sem reclamações nasais, variando de 24,7 % a 49,2 % (85-88), que o ciclo nasal normal induz alterações cíclicas no volume da mucosa nasal (89), e que as

anormalidades radiológicas não estão relacionadas adequadamente aos sintomas do paciente (84).

Não obstante a falta de forte evidência epidemiológica para uma relação causal clara entre a alergia e a CRS, está claro que a falha em abordar a alergia como um fator contribuinte da CRS diminui a probabilidade de sucesso de uma intervenção cirúrgica (90). Entre os pacientes com alergia sendo submetidos à imunoterapia, aqueles que se sentiram mais beneficiados pela imunoterapia foram os indivíduos com um histórico de rinossinusite recorrente e cerca de metade dos pacientes, que já haviam feito uma cirurgia sinusal, acreditaram que somente a cirurgia não foi suficiente para solucionar completamente os episódios recorrentes de infecção (90).

Holzmann relatou uma prevalência aumentada da rinite alérgica em crianças com complicações orbitais de rinossinusite **aguda**, e estas complicações ocorreram especialmente durante a estação de pólen (102). Em um estudo envolvendo 8723 crianças, Chen e colegas descobriram a prevalência da sinusite como sendo significativamente maior em crianças com rinite alérgica do que em crianças sem alergias (103). Complementando o disposto acima, estão dados demonstrando uma alta prevalência de doença sinusal em pacientes com rinite alérgica. Radiografias anormais do seio ocorreram em mais de 50% dos adultos e crianças que apresentam rinite alérgica perene (101, 104). Varreduras por MRI demonstram uma evidência aumentada das anormalidades mucosais dos seios durante as principais estações de pólen (105). No homem, as infecções agudas sinusais ocorrem geralmente durante a exposição a alérgenos (106).

4-5-3 Asma

Evidência recente sugere que a inflamação alérgica nas vias aéreas superior e inferior coexiste e deve ser observada como um continuum da inflamação, com a inflamação em uma parte das vias aéreas influenciando sua correlata de longe. Os argumentos e conseqüências desta declaração são resumidos no documento ARIA (91). A rinossinusite e a asma também estão freqüentemente associadas nos mesmos pacientes, mas sua inter-relação é compreendida de forma deficiente. A evidência de que o tratamento de rinossinusite melhora os sintomas de asma e, por isto, reduz a necessidade de medicação para controlar a asma, resulta principalmente de pesquisa com crianças e será discutida abaixo (Capítulo 7-6). Resumindo, as melhorias em ambos os sintomas da asma e a medicação foram obtidas após a cirurgia para rinossinusite em crianças com as duas condições. (92-94).

Estudos sobre anormalidades radiográficas dos seios em pacientes asmáticos demonstraram uma alta prevalência de mucosa sinusal anormal (95, 96). Todos os pacientes com asma esteróide-dependente apresentaram alterações mucosais anormais na CR comparadas a 88% com asma de moderada a leve (97). Novamente se deve ter cuidado na interpretação destes estudos. Anormalidades sinusais detectadas radiograficamente em pacientes sensibilizados podem refletir inflamação relacionada ao estado alérgico ao invés de infecção sinusal.

4-5-4 Estado imunocomprometido

Entre as condições associadas com a disfunção do sistema imunológico, as imunodeficiências congênitas se manifestam com sintomas logo no começo da vida e serão tratadas na seção de CRS pediátrica (ver Capítulo 7-6). Entretanto, a disfunção do sistema imunológico pode ocorrer mais tarde na vida e se apresentar com CRS. Em uma revisão retrospectiva dos

pacientes com sinusite refratária, Chee et al. descobriu uma incidência inesperadamente alta de disfunção imunológica (98). Dos 60 pacientes com teste de função de linfócito T in-vitro, 55% demonstraram proliferação anormal em resposta aos antígenos de recall. Baixas titulações de imunoglobulina G, A e M foram encontradas em 18, 17 e 5 % dos pacientes com sinusite refratária, respectivamente. A imunodeficiência variável comum foi diagnosticada em 10 % e a deficiência de IgA seletiva em 6 % dos pacientes. Portanto, o teste imunológico deve ser uma parte integral do caminho de diagnóstico dos pacientes com CRS. Em um estudo transversal para avaliar a prevalência geral de doenças otolaringológicas em pacientes com infecção por HIV, Porter et al. (99) relatou que a sinusite estava presente em mais da metade da população HIV positiva, classificando esta condição como uma das doenças mais prevalentes nos indivíduos HIV positivos. Entretanto, a relevância destes dados é questionada uma vez que não havia diferença na gravidade do sintoma sinonasal entre os pacientes HIV positivos e os pacientes com AIDS, nem havia uma correlação entre a contagem de células CD4⁺ e a gravidade do sintoma. Em um estudo mais detalhado, Garcia-Rodrigues et al. (100) relatou uma menor incidência de rinosinusite (34 %), mas com uma boa correlação entre a baixa contagem de células CD4⁺ e a probabilidade de rinosinusite. Também deve ser mencionado aqui que organismos atípicos como *Aspergillus* spp, *Pseudomonas aeruginosa* e microsporídia são geralmente isolados dos seios afetados e que os neoplasmas, tais como linfoma não-Hodgkin e sarcoma de Kaposi, podem ser responsáveis por problemas sinonasais em pacientes com AIDS (101).

4-5-5 Fatores genéticos

Embora a doença crônica sinusal tenha sido observada em membros da família, nenhuma anormalidade genética foi identificada em relação à CRS. Entretanto, o papel dos fatores genéticos na CRS tem sido implicado em pacientes com fibrose cística (CF) e discinesia ciliar primária (síndrome de Kartagener). A CF é um dos distúrbios recessivos autossomais mais frequentes da população caucasiana, causada por mutações do gene CFTR no cromossomo 7 (102). A mutação mais comum, $\Delta F508$, é encontrada em 70 a 80% de todos os genes CFTR na Europa Setentrional (103, 104). Manifestações das vias aéreas superiores de pacientes com CF incluem rinosinusite e pólipos nasais, que são encontradas em 25 a 40 % dos pacientes com CF acima de 5 anos (105-108). De forma interessante, Jorissen et al. (109) relatou que a homozigosidade $\Delta F508$ representa um fator de risco para a doença do seio paranasal na CF.

4-5-6 Gravidez e estado endócrino

Durante a gravidez, a congestão nasal ocorre em aproximadamente um quinto das mulheres (110). A patogênese deste distúrbio permanece inexplicada, mas existem diversas teorias propostas. Além dos efeitos hormonais diretos do estrogênio, progesterona e hormônio do crescimento placentário na mucosa nasal, os efeitos hormonais indiretos como alterações vasculares podem estar envolvidos. Não está claro se a rinite na gravidez predispõe o desenvolvimento da sinusite. Em um pequeno estudo prospectivo, Sobol et al. (111) relata que 61 % das mulheres grávidas apresentaram congestão nasal durante o primeiro trimestre, considerando que somente 3% apresentavam sinusite. Neste estudo, uma porcentagem similar de mulheres não grávidas em um grupo de controle desenvolveu sinusite durante o período do estudo. Também em um relatório anterior, a incidência de sinusite na gravidez foi apresentada como sendo bastante baixa, isto é, 1,5 % (112).

Além disso, a disfunção da tireóide foi envolvida na CRS, mas somente dados limitados sobre a prevalência da CRS em pacientes com hipotireoidismo estão disponíveis.

4-5-7 Fatores do hospedeiro local

Certas variações anatômicas, tais como concha bullosa, desvio do septo nasal e um processo de uncinado deslocado, foram sugeridas como fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de CRS (113). Entretanto, alguns estudos que fizeram esta afirmação compararam o espessamento mucosal incidental na CT com CRS (114) quando foi demonstrado que o espessamento mucosal incidental ocorre em aproximadamente um terço de uma população assintomática (11). Entretanto, Bolger et al. (115) não encontrou qualquer correlação entre a CRS e as variações anatômicas ósseas no nariz. Holbrook et al. também não encontrou correlação entre a opacificação sinusal, variações anatômicas e pontuações de sintomas (116). Entretanto, deve-se mencionar aqui que nenhum estudo até agora investigou se uma variação anatômica em especial pode prejudicar a drenagem do complexo ostiomeatal per se. Enquanto alguns autores postularam que as variações anatômicas dos seios paranasais podem contribuir para a obstrução ostial (117), há vários estudos que demonstram que a prevalência das variações anatômicas não é mais comum em pacientes com rinosinusite ou polipose do que em uma população de controle (11, 12, 118). Uma área onde a hipótese permanece é o efeito de um septo desviado. Existem diversos estudos que demonstram ausência de correlação entre o desvio do septo e a prevalência da CRS. (119, 120). Enquanto não existe qualquer método reconhecido para definir objetivamente a extensão de um septo desviado, alguns estudos encontraram um desvio de mais de 3mm a partir da linha média para ser mais prevalente na rinosinusite (Calhoun, 1991 #8688, 121), enquanto outros não encontraram (12, 120, 122). Juntos, não há qualquer evidência para uma correlação causal entre as variações anatômicas nasais em geral e a incidência de CRS. Apesar da observação de que as reclamações sinonasais são solucionadas após a cirurgia, isto não significa, necessariamente, que a variação anatômica está envolvida etiologicamente.

A CRS de origem dentária não deve ser negligenciada ao se considerar a etiologia da CRS. A obtenção de dados epidemiológicos precisos sobre a incidência de CRS de origem dentária não é possível uma vez que a literatura é limitada a relatórios resumidos.

4-5-8 Microorganismos

4-5-8-1 Bactéria

Embora seja frequentemente hipotetizado que a CRS evolui a partir da rinosinusite aguda, isto nunca foi comprovado. Além disso, o papel da bactéria na CRS está longe de ser claro. Diversos autores descreveram a microbiologia dos seios e meatos médios. Entretanto, se esses patógenos e quais deles são contribuintes para a doença continua sendo um assunto de debate.

Bhattacharyya (2005) descobriu que as espécies anaeróbicas e aeróbicas podem ser recuperadas a partir do lado contralateral doente e não doente dos pacientes com rinosinusite crônica, apresentando dúvidas sobre o papel etiológico da bactéria na CRS (123). As anaeróbicas são mais prevalentes em infecções secundárias a problemas dentários.

Arouja isolou aeróbios a partir de 86% das amostras de meatos médios de pacientes com CRS, considerando que os anaeróbios foram isolados em 8%. Os microorganismos mais freqüentes foram *Staphylococcus aureus* (36%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (20%) e *Streptococcus pneumoniae* (17%). As culturas do meato médio e seio maxilar apresentaram os mesmos patógenos em 80% dos casos. Em indivíduos saudáveis, o *Staphylococcus coagulase-*

negativo (56%), *S. aureus* (39%) e *S. pneumoniae* (9%) foram os isolados mais frequentes. (124).

Alguns autores sugerem que conforme a cronicidade desenvolve, as espécies aeróbicas e facultativas são gradualmente substituídas por anaeróbicas (125, 126). Esta alteração pode resultar da pressão seletiva dos agentes antimicrobianos que permitem que os organismos resistentes sobrevivam e do desenvolvimento de condições apropriadas para o crescimento anaeróbico, que inclui a redução na tensão do oxigênio e um aumento na acidez dentro dos seios. Geralmente, a colonização polimicrobiana é encontrada; a contribuição para a doença de patógenos diferentes permanece incerta.

As enterotoxinas *Staphylococcus aureus* foram envolvidas na rinosinusite crônica com polipose, mas não sem polipose (127). É incerto se a infecção por staphylococcal nestes pacientes é uma infecção secundária ou a causa primária de sua patogênese. A diferença naqueles com ou sem polipose pode ser se a IgE multiclonal for induzida uma vez que os dois grupos apresentam características eosinófilas (127-129).

4-5-8-2 Fungos

A cultura de fungos foi realizada a partir dos seios humanos (130). Sua presença pode ser relativamente benigna, colonizando seios normais ou formando crostas saprofitas. Eles também podem causar uma variação de patologias, indo de bolas de fungo não invasivas a doença invasiva, debilitante (131).

Existe um interesse crescente sobre o conceito de que a forma mais comum de doença sinusal induzida por fungo pode ser causada pela inflamação estimulada pelo antígeno fúngico transportado pelo ar. Em 1999, foi proposto que a maioria dos pacientes com CRS apresentassem infiltração eosinofílica e a presença do fungo por histologia ou cultura (132). Esta afirmação teve como base na descoberta de cultura fúngica positiva através do uso de uma nova técnica de cultura em 202 dos 210 (96%) pacientes com CRS que foram avaliados prospectivamente em um estudo de coorte. Nenhum aumento na sensibilidade tipo I foi encontrado nos pacientes quando comparados com os controles. O termo “rinosinusite crônica eosinofílica” foi proposto para substituir a nomenclatura anteriormente usada. Utilizando esta nova técnica de cultura, a mesma porcentagem de culturas fúngicas positivas também foi encontrada nos controles normais (133).

Pant et al. descobriu a imunidade específica fúngica caracterizada pela IgG3 sérica e não IgE distinto em pacientes com CRS e muco eosinofílico de controles saudáveis, independente de se o fungo foi encontrado dentro do muco. Eles não encontraram diferenças entre aqueles com CRS e o grupo com muco eosinofílico e um grupo com rinosinusite alérgica fúngica (134).

Alguns trabalhadores argumentam que mecanismos não mediados por IgE para esporos fúngicos podem ser responsáveis pela inflamação eosinofílica observada em alguns indivíduos (135). Shin et al. descobriu que os pacientes com CRS apresentaram uma resposta celular T(H)1 e T(H)2 e humoral exagerada para os fungos comuns transportados pelo ar, particularmente o *Alternaria*. Nenhum aumento na sensibilidade tipo I foi encontrado em pacientes quando comparados com os controles (136).

Em outro estudo, nenhuma correlação foi encontrada entre os parâmetros fúngicos e os parâmetros clínicos da CRS ou a presença de eosinofilia (137) e o uso de QPCR? Produziu uma taxa de recuperação dos fungos de 46% em um grupo com CRS e um grupo de controle (138).

Um amplo arranjo de fungos foi identificado nas cavidades nasais de pacientes com sinusite através de diversas técnicas de cultura e coloração (132, 133).

Assim como com o isolamento da bactéria nas cavidades sinusais neste pacientes, a presença de fungos não prova que estes patógenos diretamente criam ou perpetuam a doença. O uso de agente antifúngicos sistêmicos ou tópicos não foi demonstrado de forma constante para auxiliar os pacientes com CRS (139, 140).

4-5-9 “Osteíte” — o papel do osso

Áreas de densidade óssea aumentada e espessamento ósseo irregular são freqüentemente observadas na CT em áreas de inflamação crônica e podem ser um marcador do processo inflamatório crônico (141). Entretanto, o efeito durante as fases iniciais de uma rinossinusite crônica grave freqüentemente aparece como rarefação das separações ósseas do etmóide. Embora até o momento os organismos bacterianos não tenham sido identificados no osso em modelos humanos ou animais de rinossinusite crônica, sugeriu-se que este espessamento ósseo irregular é um sinal de inflamação do osso que por sua vez pode manter a inflamação mucosal (142).

Em estudos com coelhos, foi demonstrado que não somente o osso adjacente ao seio maxilar envolvido torna-se envolvido, mas a inflamação caracteristicamente se espalha através dos canais harvesianos e pode resultar em alterações ósseas consistentes com algum grau de osteomielite crônica longe da infecção primária (143, 144). Certamente é possível que estas alterações, se mais confirmadas nos pacientes, possam pelo menos em parte, explicar por que a rinossinusite crônica é relativamente resistente à terapia.

4-5-10 Fatores ambientais

O tabagismo foi associado a uma alta prevalência de rinossinusite no Canadá (59), considerando que esta observação não foi confirmada em uma pesquisa nacional na Coreia (60). Outros fatores relacionados ao estilo de vida estão incontestavelmente envolvidos nos processos inflamatórios crônicos de rinossinusite. Por exemplo, a baixa renda foi associada com uma maior prevalência de CRS (59). Apesar dos dados in-vitro sobre a toxicidade dos poluentes no epitélio respiratório, não existe evidência convincente para o papel etiológico dos poluentes e toxinas, tais como ozônio na CRS.

4-5-11 Fatores iatrogênicos

Entre os fatores de risco da CRS, os fatores iatrogênicos não devem ser esquecidos uma vez que eles podem ser responsáveis pela falha da cirurgia sinusal. O número crescente de mucocelos sinusais parece estar relacionado ao aumento nos procedimentos cirúrgicos sinusais endoscópicos. Entre um grupo de 42 pacientes com mucocelo, 11 foram submetidos a uma cirurgia nos 2 anos anterior à apresentação (145). Outra razão para a falha após a cirurgia pode ser a recirculação do muco fora do óstio maxilar natural e de volta através de uma antrostomia separada criada cirurgicamente resultando em um risco aumentado de infecção sinusal persistente (146).

4-6 Pólipos nasais

Estudos epidemiológicos confiam na endoscopia nasal e/ou questionários para relatar a prevalência dos NP. Grandes NP podem ser visualizados através de rinoscopia anterior, considerando que a endoscopia nasal é garantida para o diagnóstico de NP menores. A endoscopia nasal parece ser um pré-requisito para uma estimativa precisa da prevalência de NP, uma vez que nem todos os pacientes que declaram ter NP realmente apresentam pólipos na endoscopia nasal (147). Desta forma, as pesquisas com base nos questionários perguntando a

presença de NP podem nos fornecer uma superestimação da prevalência auto relatada de NP. Recentemente, um painel de peritos franceses composto por especialistas em ENT elaborou um algoritmo/questionários de diagnóstico com especificidade e sensibilidade de 90% (El Hasnaoui, *Rhinology*, 2004, 42, 1-7).

Considerando a pesquisa epidemiológica, uma distinção precisa ser feita entre os NP clinicamente silenciosos ou casos pré-clínicos e os NP sintomáticos. Os pólipos assintomáticas podem transitoriamente estar presentes ou persistir e desta forma permanecer sem diagnóstico até que sejam descobertos por exame clínico.

Por outro lado, os pólipos que se tornaram sintomáticos podem permanecer sem diagnóstico, por não terem sido observados durante a rinoscopia anterior e/ou por que os pacientes não consultam seus médicos para este problema. Na verdade, um terço dos pacientes com NP não procuram ajuda médica para seus sintomas sinonasais (148). Em comparação com os pacientes com NP que não procuram ajuda médica, os pacientes ativamente procurando cuidados médicos para NP apresentam NP mais extensivos com maior redução do pico de fluxo inspiratório nasal e maior comprometimento do olfato (149).

Em um estudo com base na população em Skövde, Suécia, Johansson et al. (147) relatou uma prevalência de pólipos nasais de 2,7 % da população total. Neste estudo, os NP foram diagnosticados através de endoscopia nasal e eram mais frequentes em homens (2.2 para 1), com idade avançada (5 % com 60 anos de idade ou mais) e asmáticos. Em uma pesquisa nacional na Coreia, a prevalência geral dos pólipos diagnosticados por endoscopia nasal era 0,5 % da população total (119). Com base em uma pesquisa realizada através de questionário postal na Finlândia, Hedman et al. (23) descobriu que 4,3 % da população adulta respondeu positivamente para a pergunta de que se pólipos haviam sido encontrados em seu nariz. Usando um questionário específico da doença, Klossek et al. (148) relatou uma prevalência de NP de 2,1 % na França.

A partir de estudos de autópsia, uma prevalência de 2 % foi encontrada usando rinoscopia anterior (150). Após remover bloqueios naso-etmoidais completos, pólipos nasais foram encontrados em 5 dos 19 cadáveres (151), e em 42 % das 31 amostras de autópsia combinando endoscopia com cirurgia sinusal endoscópica (152). A idade média dos casos nos 3 estudos de autópsia por Larsen e Tos variou de 70 a 79 anos. Para estes estudos com cadáver, pode-se concluir que um número significativo de pacientes com NP não sente necessidade de buscar ajuda médica ou que o diagnóstico dos NP geralmente não é feito pelos médicos.

Declarou-se que entre 0,2 e 1% das pessoas desenvolve NP em algum estágio (153). Em um estudo prospectivo sobre a incidência de NP sintomáticos, Larsen e Tos (154) descobriram uma incidência estimada de 0,86 e 0,39 paciente a cada mil por ano para homens e mulheres, respectivamente. A incidência aumentou com a idade, chegando a picos de 1,68 e 0,82 pacientes a cada mil por ano para homens e mulheres, respectivamente no grupo de 50-59 anos. Quando revisando os dados dos registros dos pacientes de aproximadamente 5000 pacientes de hospitais e clínicas de alergia nos EUA em 1977, descobriu-se que a prevalência era de 4,2 % (155), com uma prevalência maior (6,7 %) em pacientes asmáticos.

No geral, os NP ocorrem em todas as raças e se tornam mais comuns com a idade (156-159) +Klossek (*Allergy*, 2005, 60, 233-237). A idade média do início é aproximadamente 42 anos, que é 7 anos a mais do que a idade média de início da asma (160-162). Os NP são raros com idade inferior a 20 (163) e são encontrados com maior frequência em homens do que em mulheres (23, 154, 164), exceto nos estudos realizados por Settupane (155) e Klossek (*Allergy*, 2005, 60, 233-237).

4-7 Fatores associados com os NP

4-7-1 Alergia

0,5-4,5% dos indivíduos com rinite alérgica apresentam NP (25, 26, 165), que se compara com a população normal (153). Nas crianças, a prevalência de NP foi relatada como sendo 0,1% (25) e Kern descobriu NP em 25,6% dos pacientes com alergia em comparação com 3,9% em uma população de controle (166). Por outro lado, a prevalência da alergia em pacientes com NP foi relatada como variando de 10% (167), a 54% (168) e 64% (169). Contrário aos relatórios que implicaram a atopia como sendo mais prevalente em pacientes com NP, outros falharam em demonstrar isto (25, 165, 170-172). Recentemente, Bachert et al. (173) descobriu uma associação entre os níveis de infiltração eosinofílica e de IgE total e específico nos NP. Estas descobertas não estavam relacionadas aos resultados do teste cutâneo por puntura. Embora o teste intradermal para alérgenos alimentares seja conhecido por ser inseguro, os testes intradermais positivos para alérgenos alimentares foram relatados em 70 % (Collins M, Otolaryngol HNS, 2006, 135, 5, 680-683) e 81% (174) dos pacientes com pólipos em comparação com respectivamente 34% e 11% dos controles. Com base nos questionários, a alergia alimentar foi relatada por 22 % (Klossek JM, Allergy, 2005, 60, 233-237) e 31 % (158) dos pacientes com NP, que foi significativamente maior do que nos controles sem NP (Klossek JM, Allergy, 2005, 60, 233-237).

Pang descobriu uma maior prevalência de testes alimentícios intradermais positivos (81%) em pacientes com polipose nasal em comparação a 11% em um pequeno grupo de controle (174).

4-7-2 Asma

Os sintomas bronquiais estão associados com NP em um subgrupo de pacientes (175). Chiado e desconforto respiratório estão presentes em 31 e 42 % dos pacientes com NP e asma é relatada por 26 % dos pacientes com NP, em comparação com 6 % dos controles (148). Alternativamente, 7 % os pacientes asmáticos possuem NP (25), com uma prevalência de 13% na asma não atópica (teste cutâneo por puntura e IgE total e específico negativos) e 5% na asma atópica (163). A asma com início tardio está associada ao desenvolvimento de pólipos nasais em 10-15% (25). A asma se desenvolve primeiro em aproximadamente 69% dos pacientes com asma e NP e os NP levam entre 9 e 13 anos para se desenvolverem. Dez por cento desenvolvem pólipos e asma simultaneamente e o restante desenvolve primeiro pólipos e então asma (entre 2 e 12 anos) (156).

No geral, os NP são duas vezes mais prevalentes nos homens embora a proporção daqueles com pólipos e asma seja duas vezes maior em mulheres do que em homens. As mulheres que apresentam pólipos nasais são 1,6 vezes mais prováveis de serem asmáticas e 2,7 vezes de apresentarem rinite alérgica (159).

4-7-3 Sensibilidade à aspirina

Em pacientes com sensibilidade a aspirina, 36-96% apresentam pólipos nasais (26, 163, 176-181) e até 96% apresentam alterações radiográficas afetando seus seios paranasais (182). Os pacientes com sensibilidade a aspirina, asma e NP geralmente não são atópicos e a prevalência aumenta acima dos 40 anos de idade.

As crianças dos probandos com asma, pólipos nasais e sensibilidade à aspirina apresentaram NP e rinosinusite com maior frequência do que as crianças dos controles (183). Em relação aos fatores de hereditariedade, HLA A1/B8 foi relatada como apresentando uma maior

incidência em pacientes com asma e sensibilidade a aspirina (184), embora Klossek et al (148) não encontrasse diferenças entre os sexos nos 10.033 pacientes.

Zhang descobriu que os anticorpos IgE para enterotoxinas podem ser encontradas na maioria dos pólipos dos pacientes que são sensíveis a aspirina (127).

4-7-4 Genética

Uma observação interessante é que os NP são freqüentemente encontrados em famílias, indicativo de uma hereditariedade ou fator ambiental compartilhado. Em um estudo recente por Cohen et al. (185), 44 dos 174 pacientes (25 %) freqüentando a clínica acadêmica de Rinologia tinham um ou mais parentes de primeiro grau com NP. A saber, os pacientes estratificados com rinosinusite crônica grave e NP apresentaram uma maior incidência de parentes com NP (185). No estudo por Rugina et al. (158), mais da metade dos 224 pacientes em NP (52 %) apresentavam um histórico familiar positivo de NP. A presença dos NP foi considerada quando os NP haviam sido diagnosticados por um médico ENT ou os pacientes foram submetidos à cirurgia sinusal para NP. Uma baixa porcentagem (14 %) de ocorrência familiar de NP foi relatada anteriormente por Greisner et al. em um grupo menor (n = 50) de pacientes adultos com NP (60). Considerados juntos, estes resultados sugerem a existência de um fator de hereditariedade na patogênese dos NP. Os estudos genéticos descobriram uma correlação significativa entre certos alelos HLA e NP. Luxenberger et al. (186) relatou uma associação entre o HLA-A74 e os pólipos nasais, considerando que Molnar-Gabor et al. (187) relata que indivíduos que possuem os haplótipos HLA-DR7-DQA1*0201 e HLA-DR7-DQB1*0202 apresentavam uma razão de probabilidade 2 a 3 vezes maior para o desenvolvimento de NP. Ramirez-Anguiano et al descobriu que os pacientes com polipose estavam associados com o HLA-DRB1*03 e *04 (188).

A saber, estudos de gemes homozigóticos não demonstraram que ambos os gêmeos sempre desenvolvem polipose, indicando que provavelmente existem fatores ambientais envolvidos na etiologia dos NP (189, 190). Os pólipos nasais foram descritos em gêmeos idênticos, mas dada a prevalência dos pólipos nasais, pode-se esperar que haja mais de um único relatório desta descoberta (191). Alguns trabalhadores descobriram uma maior proporção (11%) de pacientes com polipose nasal com mutação de fibrose cística (192) considerando que os outros não a apresentam (193).

4-7-5 Fatores ambientais

O papel dos fatores ambientais no desenvolvimento de NP é incerto. Nenhuma diferença na prevalência dos NP foi encontrada em relação ao habitat do paciente ou a poluição no trabalho (158). Um estudo descobriu que uma proporção significativamente menor da população com pólipos era fumante em comparação com uma população não selecionada (15% vs. 35%) (158), considerando que isto não foi confirmado pelos outros (148). Um estudo relata a associação entre o uso de um fogão a lenha como a fonte primária de aquecimento e o desenvolvimento de NP (194).

4-8 Epidemiologia e fatores de predisposição para rinosinusite em crianças

4-8-1 Epidemiologia

Existem poucos estudos em perspectiva da população. (ver Tabela 4.1).

O primeiro estudo longitudinal foi realizado por Maresh e Washburn (195) que acompanharam 100 crianças saudáveis desde o nascimento até a maturidade, observando o histórico, os exames físicos e a radiografia pósterio-anterior de rotina dos seios paranasais 4 vezes por ano. O raio-X pósterio-anterior padrão dos seios em uma criança apresenta informações somente sobre os seios maxilares. Existiu uma porcentagem relativamente constante (30 %) de antros “patológicos” nos filmes feitos entre 1 e 6 anos de idade. Dos 6 aos 12 anos, esta porcentagem caiu regularmente para aproximadamente 15%. As variações no tamanho dos seios ocorreram freqüentemente, sem qualquer relação a infecções. Quando ocorreu uma infecção do trato respiratório superior (“URI”) nas 2 semanas anterior, menos de 50% demonstrou seios limpos. A tonsilectomia não apresentou efeito demonstrável na aparência radiográfica dos seios.

Desde a introdução da varredura por CT, tornou-se claro que um nariz escorrendo em uma criança não ocorre devido a uma rinite limitada ou hipertrofia da adenóide, mas que na maioria dos casos os seios também estão envolvidos – 64% em um estudo de varredura por CT de crianças com um histórico de rinorréia purulenta crônica e obstrução nasal (196). Em um estudo de MRI de uma população pediátrica não ENT (61) foi demonstrado que a prevalência geral de sinais de sinusite em crianças era de 45 %. Esta prevalência aumentou na presença de um histórico de obstrução nasal para 50 %, para 80 % quando inchaço mucosal bilateral estava presente na rinoscopia, para 81 % após uma infecção recente do trato respiratório superior (URI), e para 100 % na presença de secreções purulentas. Kristo et al descobriu uma porcentagem geral similar (50 %) de anormalidades na MRI em 24 crianças em idade escolar (197). No acompanhamento após 6 a 7 meses, cerca da metade dos seios anormais nas descobertas por MRI haviam sido solucionados ou melhoraram sem qualquer intervenção.

Tabela 4-1: Resultados dos estudos epidemiológicos sobre rinossinusite em crianças

Autor/ano	Grupo incluído	Método de exame	Resultado	Conclusão
Maresh, Washburn 1940 (195)	100 crianças saudáveis do nascimento à maturidade	Exame de ENT e raio-X PA dos seios	30% “antros patológicos” gerais >50% “antros patológicos” com infecção anterior das vias aéreas superiores (URI) nas últimas duas semanas	Alta taxa de patologia, Pode ser sub- ou superestimado devido à técnica de exame
Bagatsch 1980 (198)	24 000 crianças na área de Rostock Acompanhadas por 1 ano		Uma ou mais URI no ano: 0-2 anos: 84% 4-6 anos: 74% > 7 anos: 80%	Aumentado entre novembro e fevereiro

Portanto, em crianças mais novas com rinossinusite crônica, existe uma tendência espontânea em direção à recuperação após a idade de 6 a 8 anos. Uma redução na prevalência da rinossinusite em crianças mais velhas também foi confirmada por outros autores em populações de pacientes (199).

4-8-2 Fatores de predisposição

Estes incluem *day care* (176,178,179), obstrução nasal (180) e tabagismo passível (183,184, (200) 2002). Nenhum efeito protetor da amamentação foi demonstrado (181-3).

A poluição atmosférica urbana em São Paulo foi associada com uma maior prevalência de rinite, sinusite e URTIs em 1000 crianças em idade escolar entre 7-14 anos do que foi observado em 1000 crianças da zona rural (201).

Crianças com amigdalite ou otite média apresentam maior probabilidade de sofrer de sinusite do que aquelas sem, sugerindo que as deficiências imunológicas estão envolvidas (202). A rinosinusite crônica é mais comum em crianças com disfunção mucociliar devido à fibrose cística (geralmente mais polipose nasal) ou discinesia ciliar primária e naqueles com deficiências imunológicas humorais (203). Heterozigóticos para genes de CF ocorrem mais comumente do que esperado na população com CRS sugerindo que este possa ser um fator de predisposição (204).

As variações anatômicas da parede nasal lateral são comuns em crianças, mas não possuem relação com a sinusite (205).

4-9 Conclusão

A visão geral da literatura atualmente disponível ilustra a insuficiência de informações precisas sobre a epidemiologia da CRS e dos NP, especialmente nos países da Europa, e destaca a necessidade de uma pesquisa epidemiológica de grande escala explorando a prevalência e a incidência. Somente através do uso de definições padronizadas para CRS e critérios de inclusão bem definidos para pesquisa epidemiológica, será possível obter dados epidemiológicos precisos sobre a evolução natural da CRS e NP, a influência do histórico étnico e os fatores genéticos na CRS e NP e os fatores associados com a manifestação da doença. Estes estudos precisam ser realizados com o objetivo de realizar progressos significativos no desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de diagnóstico para os pacientes afetados.

5 Mecanismo inflamatório na rinossinusite crônica e aguda e polipose nasal

5-1 Introdução

A rinossinusite é um grupo heterogêneo de doenças, com diferentes etiologias e patomecanismos subjacentes e pode de fato representar uma abrangência, incluindo diferentes patologias. Atualmente não é compreendido se a rinossinusite recorrente aguda necessariamente se desenvolve para rinossinusite crônica, a qual possivelmente ocasiona o crescimento de pólipos ou se estas patologias se desenvolvem independentemente umas das outras. Todos estes itens podem ser mencionados como “rinossinusite”, significando “inflamação do nariz e seios”; entretanto, para fins didáticos e para futuros fins clínicos e de pesquisa, prefere-se uma diferenciação destas patologias. Para esta finalidade, diferenciamos rinossinusite aguda (ARS), rinossinusite crônica (CRS) sem pólipos e rinossinusite crônica com pólipos nasais (NP), e omitimos um grupo de doença definida de “rinossinusite crônica hiperplástica”, que pode ser incluída na CRS ou representa uma sobreposição entre a CRS e os NP.

5-2 Rinossinusite aguda

A fisiopatologia da rinossinusite aguda continua sendo pouco explorada de acordo com a dificuldade de obter amostras de mucosa durante o curso da doença. Poucos modelos experimentais foram dedicados às infecções bacterianas embora o modelo experimental viral de rinossinusite viral em animais e humanos seja um pouco mais documentado (206-208). O resfriado comum que é principalmente considerado como uma doença leve e autolimitante é comumente suposto como estando envolvido em infecções bacterianas oportunistas devido à diminuição da capacidade das defesas mecânicas, humorais e celulares e o dano epitelial. Geralmente duas fases de reação são descritas. Uma não específica onde o muco e seu conteúdo (por exemplo, lisozima, defensina) desempenham um papel principal e uma segunda incluindo a reação inflamatória e a resposta imunológica. A sintomatologia do resfriado comum possui geralmente um curto período de duração com um pico de gravidade geralmente com 48 horas quando o curso da infecção bacteriana parecer ser maior. Alguns estudos anteriores confirmaram a cooperação e a associação preferencial entre os vírus e bactérias como, por exemplo, vírus da Influenzae A e infecção por streptococcal, HRV-14 e *S.pneumoniae* (209). O mecanismo desta superinfecção pode estar relacionado à reprodução viral que aumenta a aderência bacteriana. Entretanto, o rinovírus, um dos agentes mais frequentes na causa do resfriado comum, não está associado às principais destruições de epitélio e imunossupressão que levam o in-vitro a sugerir um mecanismo na origem não mediado pela reprodução viral, mas com liberação de IL-6 e IL-8 e uma superexposição de ICAM. É difícil obter amostras do tecido mucosal dos seios de indivíduos com rinossinusite bacteriana aguda (ARS), com exceção das complicações agudas da ARS, resultando em cirurgia sinusal de emergência. Como uma consequência, existe uma falta relativa de estudos sobre citocinas e mediadores na ARS.

5.2.1. Histopatologia: células inflamatórias e mediadores.

A partir de fichas clínicas únicas ou um estudo único incluindo 10 pacientes com complicações, os neutrófilos são geralmente encontrados na mucosa e no fluido sinusal (210). As células epiteliais são a primeira barreira em contato com o vírus ou bactéria a liberar e

expressar diversos mediadores e receptores para iniciar os diferentes mecanismos favorecendo a eliminação do agente causador. A modificação do muco é totalmente desconhecida devido à falta de estudo em relação à modificação durante esta infecção. Recentemente, evidências de biofilmes foram sugeridas em sinusite bacteriana (pseudomas) induzida em coelhos (211), mas seu papel ainda está sendo discutido.

Células epiteliais Nenhum estudo específico está disponível em relação ao papel das células epiteliais na ARS. No caso de rinosinusite viral induzida experimental, os danos epiteliais são observados. A liberação in-vitro de Il-6 após a inoculação do rinovírus foi encontrada (Min Yang-Gi J Korean Med sci 2000) . As células epiteliais em contato com o rinovírus humano expressaram aderência intracelular molécula 1 (ICAM-1) que pertence à família do supergene da imunoglobulina. Formas membranosas (mICAM) e circulatórias (sICAM) são detectadas durante resfriados comuns e expressas in-vitro por células epiteliais (212).

Granulócitos Os neutrófilos são responsáveis pela degradação proteolítica devido à ação da protease (213). Os leucócitos in-vitro produzem ácido láctico durante a rinosinusite induzida por *S.pneumoniae* (214) . Os neutrófilos são provavelmente a fonte de IL-8 e TNF- α (215).

Linfócitos T Eles são estimulados durante a ARS por citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-6 e TNF (216). Experimentalmente, o TH2 estimulado por antígeno parece ativo na resposta aumentada à bactéria com *S.pneumoniae* nos camundongos alérgicos (206).

Citocinas As amostras obtidas do tecido mucosal do seio maxilar (n=10), demonstraram concentrações de proteína significativamente elevadas de IL-8 em comparação com os 7 controles (210). IL-8 pertence ao grupo de quimiocina-CXC e é uma proteína quimiotática neutrófila potente que é constantemente sintetizada na mucosa nasal (216). Resultados similares, embora não atingido significância, foram obtidos para IL-1 β e IL-6, considerando que outras citocinas, tais como GM-CSF, IL-5 e IL-4 não foram reguladas de forma ascendente. Outro estudo confirma que algumas citocinas específicas eram mais imergidas na rinosinusite aguda (IL-12, IL-4, IL-10, IL-13) (128). Recentemente, IL-8, TNF-alfa e o conteúdo de proteína total foram aumentados na lavagem nasal dos pacientes com ARS em comparação com os controles e pacientes com rinite alérgica (215). O padrão de citocina encontrado na ARS assemelha-se a aquele em lavagem de rinite viral naturalmente obtida (217).

Moléculas de aderência Os rinovírus humanos usam a molécula de aderência intracelular -1 (ICAM-1) como seu receptor celular (218). A expressão das moléculas de aderência células é induzida por citocinas pró-inflamatórias (219).

Neuromediadores O papel do sistema nervosa na ARS não é documentado, mas provavelmente necessita de investigações adicionais para considerar de forma mais apropriada seus papel (220). A resposta do axônio humano é considerada como um mecanismo de defesa mucosal protetor imediato, mas nenhuma investigação específica foi realizada durante a ARS (221).

Autor/ ano	Tecido/pacientes	Células	Mediadores	Técnica	Conclusões
Perloff 2005 (211)	Mucosa maxilar coelhos	Infecção com pseudomonas	Não	Microscopia eletrônica	Presença de biofilmes na mucosa do seio maxilar
Rudack 1998 (210)	Casos cirúrgicos de RS aguda da mucosa sinusal	Não	IL8, IL1 β ,IL6, IL5	Elisa	IL8, IL1 β , IL6 elevados durante a ARS
Yu 2004 (206)	Camundongos: ARS induzida por <i>S.pneumoniae</i> e sensibilização alérgica	Eosinófilos, células polimorfonucleares		Histologia	Interferência das células TH2 com resposta imunológica em ARS experimental
Riechelmann 2005 (128)	secreção nasal ARS humana		IL12, IL4, IL10, IL13,	IHC	Perfil diferencial entre ARS e RS crônica: IL12, IL4, IL10, IL13
Ramadan 2002 (207)	Rinovírus ARS induzida por vírus	Células B Células T	Não	Histologia	Interações das células B e T ainda estão presente após D14 e D21 confirmando a resposta imunológica atrasada
Passariello 2002 (209)	Cultura celular epitelial pneumocisto		IL6, IL8,ICAM-1	Elisa	HRV promove internalização do Staph aureus devido à ação das citocinas e ICAM-1
Khoury 2006 (208)	Mucosa sinonasal camundongos <i>S.pneumoniae</i> Camundongos	Linfócito T Eosinófilo	Contagens bacterianas	Lavagem nasal	Aumento da contagem bacteriana quando a sensibilização está presente

É difícil obter amostras do tecido mucosal do seio de indivíduos com rinossinusite bacteriana aguda (ARS), com a exceção das complicações agudas da ARS, resultando em cirurgia sinusal de emergência. Como consequência, existe uma falta de estudos sobre citocinas e mediadores em ARS. Um dos primeiros estudos relatados em 10 indivíduos sendo submetidos a cirurgia devido a complicações, com amostras de tecido mucosal obtidas dos seios maxilares, que demonstrou concentrações de proteína significativamente elevadas de IL-8 com comparação com os 7 controles (210). Resultados similares, embora não atingindo significância, foram obtidos para IL-1 β e IL-6, considerando que outras citocinas, tais como GM-CSF, IL-5 e IL-4 não foram reguladas de forma ascendente. Recentemente, IL-8 e também TNF-alfa e o conteúdo de proteína total foram aumentados na lavagem nasal dos pacientes com ARS em comparação com os controles e pacientes com rinite alérgica (215).

As citocinas pró-inflamatórias, tais como IL-1 β , IL-6 e TNF desempenham um papel proeminente nas reações inflamatórias em andamento através da ativação das células endoteliais, linfócitos T e outros, induzindo a expressão das moléculas de aderência celular e a liberação de outras citocinas, tais como IL-8. IL-8 pertence ao grupo de quimiocina-CXC e é uma proteína quimiotática neutrófila potente que é constantemente sintetizada na mucosa nasal (216). O padrão de citocina encontrado na ARS assemelha-se a aquele em lavagem de rinite viral naturalmente obtida (217).

5-3 Rinossinusite crônica sem pólipos nasais

5-3-1 Histopatologia e células inflamatórias

No fluido sinusal de pacientes com rinossinusite crônica sendo submetidos a cirurgia, as células inflamatórias são predominantemente neutrófilos, conforme observado na rinossinusite aguda, mas um pequeno número de eosinófilos, mastócitos e basófilos também pode ser encontrado (222, 223). O revestimento mucosal na rinossinusite crônica é caracterizado pelo espessamento da membrana basal, hiperplasia das células caliciformes, edema subepitelial e infiltração celular mononuclear. Em um estudo recente avaliando a porcentagem de eosinófilos (a partir de 1000 células inflamatórias contadas por campo de visão), 31 pacientes com rinossinusite crônica não tratada sem pólipos nasais apresentavam menos de 10% de eosinófilos (média geral 2%), considerando que em 123 espécimes de pólipo nasal não tratado, 108 amostras demonstravam mais de 10% de eosinófilos (média geral 50%) (224). Essas observações sugerem que o tecido da eosinofilia não é indicação de rinossinusite crônica sem formação de pólipo e que existem grandes diferenças na patofisiologia das duas doenças sinusais.

Linfócitos. Células T, em particular células auxiliares CD4+ T, participam na patofisiologia da CRS sendo predominante na iniciação e regulação da inflamação. (225). As células epiteliais da CRS representam moléculas co-estimuladoras (B7-H1, B7-H2, B7-H3, e B7-DC) e podem contribuir na regulação da atividade linfocítica nas superfícies mucosais (226).

Eosinófilos. O tecido de eosinofilia na CRS foi amplamente relatado como um marcador

da inflamação (227), demonstrando também certo impacto na gravidade (228) e prognóstico (229) da doença. A CRS também é acompanhada pela formação de 3-nitrotirosina, amplamente restrita aos eosinófilos (230) enquanto a Br-Tyr, uma identificação molecular predominantemente formada por dano no tecido catalisado por peroxidase de eosinófilo, pode servir como um índice objetivo de atividade da doença sinusal quando comparada com a mucosa saudável (231). Entretanto, as biópsias de pacientes pediátricos com CRS demonstram menor inflamação eosinofílica, espessamento da membrana basal e hiperplasia da glândula mucosa do que em adultos, ver seção 9 (232).

A associação entre a inflamação eosinófila e a presença de fungos na CRS foi recentemente um fator importante de interesse e investigação (132, 133). A infiltração eosinófila na citologia do muco está relacionada com o diagnóstico clínico, a presença de elementos fúngicos na citologia e a IgE sérica (233). Nenhuma correlação significativa entre a cultura fúngica, a eosinofilia do meato médio e os parâmetros clínicos da CRS foi encontrada (234). Além disso, uma resposta inflamatória eosinofílica crônica ao *Aspergillus fumigatus* também é evocada em um modelo murino de CRS, imitando a doença eosinofílica humana (235).

A CRS apresenta baixos níveis de marcadores eosinofílicos [eosinófilos, eotaxina e proteína catiônica eosinofílica (ECP)] em comparação com os pólipos nasais (236, 237), enquanto a infiltração da célula redonda, eosinófilos e células plasmáticas também diferente nos pacientes com CRS e com pólipos nasais (238). Todas estas descobertas sugerem que a CRS sem ou com pólipos nasais pode ser duas patologias diferentes, embora elas também possam ser interpretadas como graus diferentes de inflamação.

Macrófagos (CD68+ células). Há um aumento no número de macrófagos na CRS e pólipos nasais (237) com diferentes fenótipos de macrófagos presentes nas doenças. O receptor de manose do macrófago (MMR), capaz de fagocitar os invasores e sinalizar a transdução dos mecanismos pró-inflamatórios, pode ser importante nas interações imunológicas do NP uma vez que o MMR apresenta uma expressão maior na CRS do que nos pólipos nasais e controles (239).

Mastócitos. Os mastócitos (triptase) e os eosinófilos (EXP) estão envolvidos nas formas alérgicas e não alérgicas de inflamação nasal crônica incluindo (Kramer, 2004). Os números de mastócitos, eosinófilos e células IgE+ estão aumentados em pacientes com CRS quando comparados com os controles (240).

Neutrófilos. Em um estudo, a infiltração do tecido na CRS foi dominada pelos linfócitos e neutrófilos (241). Em outro estudo, os eosinófilos dominaram nas lavagens do meato médio dos pacientes com asma enquanto os neutrófilos dominaram na citologia nasal dos pacientes com uma pequena doença das vias aéreas. Sua correlação com a função pulmonar sugere um envolvimento das vias aéreas inferiores na CRS (234).

Tabela 1. Células inflamatórias nas Rinossinusite Crônica sem pólipos nasais.

Autor/ Ano	Tecido/ pacientes	Tipo de célula	Técnica	Conclusão
Muluk, 2004 (225)	Mucosa sinonasal (CRS) Turbinado Saudável	Linfócitos T	IHC	CRS: aumento no número de linfócitos T
Kim, 2005 (226)	Mucosa sinonasal	Células primárias nasoepiteliais	IHC	Expressão das moléculas costimulatórias B7
Bernardes 2004 (230)	Mucosa sinonasal (CRS) Mucosa nasal saudável	Eosinófilos	IHC	CRS: aumento da ativação eosinófila
Citardi, 2006 (231)	Mucosa sinonasal (CRS) Mucosa etmoidal normal	Eosinófilos	Espectrometria de massa	CRS: aumento da ativação eosinófila
Chan, 2004 (232)	Mucosa sinonasal (CRS crianças e adultos)	Eosinófilos Linfócitos	Histologia	CRS em crianças: inflamação eosinofílica menor do que na CRS em adultos
Hafidh, 2006 (233)	Mucosa nasal (CRS pacientes e indivíduos saudáveis)	Esporos fúngicos (muco) Eosinófilos (citologia)	Histologia	CRS: correlação entre a eosinofilia nasal e a presença fúngica
Ragab, 2006 (137)	Lavagens nasais (CRS pacientes) durante FESS	Eosinófilos	Histologia (H&E, GMS)	CRS: Ausência de correlação da cultura fúngica e a eosinofilia e parâmetros clínicos
Lindsay, 2006 (235)	Camundongos sensibilizados com <i>Aspergillus fumigatus</i>	Eosinófilos	Histologia	Modelo murino de CRS: inflamação eosinófila imita a CRS humana
Van Zele, 2006 (237)	Mucosa sinonasal (CRSwoNP e wNP)	Eosinófilos, células T	IHC	CRSwoNP: células T aumentadas e eosinófilos reduzidos, comparado aos NP
Seiberling, 2005 (129)	Mucosa sinonasal (CRSwoNP e wNP)	Eosinófilos	Histologia, ELISA	CRSwoNP: inflamação eosinofílica menor que CRSwNP
Polzehl, 2005 (238)	Mucosa sinonasal (CRSwoNP e wNP)	Eosinófilos, mastócitos, macrófagos, células B, células T	IHC	Infiltração diferencial das células inflamatórias nos dois grupos de pacientes
Claeys, 2004 (242)	Sinonasal mucosa (CRSwoNP e wNP)	Macrófagos	RT-PCR	CRSwoNP: MMR expressão de mRNA maior que nos NP e controles
Kramer, 2004 (243)	Secreções nasais (pacientes com CRS)	Mastócitos	Sistema UniCAP	Os mastócitos são envolvidos na inflamação por CRS

Carney, 2006 (240)	Mucosa nasossinusal infundibular (CRS)	Mastócitos	IHC	CRS: aumento dos números de mastócitos em comparação aos controles
Rudack 2004 (244)	Mucosa sinonasal (CRS)	Neutrófilos	IHC	Os neutrófilos dominam na inflamação da CRS
Ragab, 2005 (234)	Lavagem do meato médio nasal (CRS)	Neutrófilos	Citologia nasal	Os neutrófilos dominam na mucosa nasal dos pacientes com pequena doença das vias aéreas

5-3-2 Patomecanismo e mediadores inflamatórios

Uma variedade de mediadores e citocinas foi descrita como estando aumentada na CRS versus o tecido de controle, principalmente turbinados inferiores, que incluem IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IL-3, GM-CSF, ICAM-1, MPO e ECP (245-248). De maneira interessante, a VCAM-1, uma molécula de aderência envolvida no recrutamento seletivo de eosinófilos e a IL-5, uma citocina importante para a sobrevivência e atividade do eosinófilo, não demonstraram aumento (245, 247). Este perfil da citocina e do mediador assemelha-se muito com o perfil encontrado na rinite viral ou na rinossinusite aguda, com a exceção de um pequeno embora significativo aumento da ECP. Este perfil é diferente do padrão na polipose nasal.

Citocinas. Um quimioatrator altamente potente para os neutrófilos, o IL-8 foi demonstrado no tecido da rinossinusite crônica (249) e as concentrações da proteína IL-8 na descarga nasal de pacientes com rinossinusite crônica foram significativamente maiores do que nos pacientes com rinite alérgica em um estudo também envolvendo imunoistoquímica e hibridização *in situ* (250). Em um estudo medindo as concentrações de proteína citocina incluindo IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 e GM-CSF em tecidos homogeneizados, descobriu-se que a IL-8 é significativamente maior na rinossinusite aguda e a IL-3 na mucosa da rinossinusite aguda em comparação com as amostras de turbinado inferior (245). A IL-3 pode estar envolvida na defesa local e reparo da mucosa sinusal cronicamente inflamada sustentando diversas populações celulares e contribuindo indiretamente para a fibrose e espessamento da mucosa (251).

Em pacientes com CRS, a expressão da IL-5, IL-6, e IL-8, e NF κ B (p50 e p65) na mucosa nasal é elevada em comparação com os indivíduos saudáveis (252). Relatórios de diferentes tipos e quantidades de mediadores inflamatórios também sustentam a hipótese de que a CRS e os pólipos nasais podem constituir duas patologias diferentes. Os níveis de albumina e IL-5, mas não IL-8, são inferiores na CRS do que nos pólipos nasais. (253). A CRS é caracterizada por uma polarização de Th1 com altos níveis de IFN- γ e TGF- β , enquanto os pólipos nasais demonstra uma polarização de Th2 com concentrações aumentadas de IL-5 e IgE (237).

Ao avaliar os perfis do biomarcador da doença, níveis mais baixos de IgE IL-5 foram encontrados na CRS do que nos pólipos nasais (128). Enquanto nenhuma diferença foi

encontrada na IL-6, IL-8 e IL-11, TGF- β foi encontrada como sendo 3 vezes maior em pacientes com pólipos nasais, bem como expressão aumentada em resposta à IL-4, do que em pacientes com somente CRS (254).

Níveis de IL-5 e ECP eram menores na CRS, diretamente correlacionado aos peptídeos LT e inversamente com o PGE₂, do que nos pólipos nasais (255).

Os pacientes com CRS demonstraram respostas celulares e humorais exageradas, dos tipos Th1 (IFN- γ) e Th2 (IL-5, IL-13), a fungos comuns transportados pelo ar, especialmente *Alternaria* (136). Usando um cateter sinusal YAMIK, solução salina ou betametasona diminuíram os níveis de IL-1 β e IL-8 após a 2^a e 3^o semanas de terapia em pacientes com CRS enquanto o nível de TNF- β diminuía somente em pacientes tratados com betametasona (256). Além da melhoria dos sintomas da CRS e da melhora da asma, as citocinas Th2 séricas elevadas (IL-4 e IL-5) foram normalizadas após a cirurgia sinusal (257). A exotoxina B *Staphylococcus aureus* aumentou os níveis de IL-6 na célula epitelial nasal dos pacientes com CRS (258).

Os receptores do tipo toll (TLR) e o caminho substituto do complemento são componentes importantes da imunidade inata que são expressos no epitélio sinonasal humano. Níveis detectáveis de TLR mRNA foram encontrados no tecido sinonasal humano de pacientes com CRS (259).

Uma expressão aumentada do TLR2 e das citocinas pró-inflamatórias (RANTES e GM-CSF) também foi encontrada em pacientes com CRS em comparação com os controles (260).

Quimiocinas. Em pacientes com CRS, as quimiocinas apresentam uma expressão diferente atópica (CCR4+ e EG2+ células aumentados) e não atópica (CCR5+ células reduzidos), sugerindo uma associação potencial do eosinófilo e da infiltração de célula Th2 na rinosinusite atópica (261).

Outras quimiocinas, tais como oncogene-alfa (GRO-alfa) relacionada ao crescimento e proteína quimiotática granulócita 2 (GCP-2), produzidas principalmente por glândulas e células epiteliais, contribuem para a quimiotaxia na CRS, considerando que a IL-8 e ENA-78 parecem ser de importância secundária (253).

Além disso, a expressão da CCL20 estava localizada na glandular epitelial e submucosal e aumentou em pacientes com CRS (262).

Moléculas de aderência. Em pacientes com CRS maxilar, a eosinofilia e os vasos expressando ligandos endoteliais de L-selectina aumentaram durante a rinosinusite crônica em comparação com o tecido de controle não inflamado, correlacionado com a gravidade da inflamação (263).

Eicosanóides. Em pacientes com CRS, COX-2 mRNA e PGE₂ foram observadas como sendo maiores do que nos pólipos nasais enquanto a 15-Lipoxigenase e lipoxina A₄ aumentou em todos os grupos de CRS em comparação com a mucosa saudável. Os níveis de sintase de LTC₄, 5-lipoxigenase mRNA e peptídeo LTs aumentaram em correlação à gravidade da doença (255). A expressão do receptor de CysLT₁ é reduzida na CRS em comparação com os pólipos nasais considerando que o CysLT₂ é intensificado nos dois grupos em comparação com os controles saudáveis. Os níveis do receptor estavam

correlacionados aos números de eosinófilos, sol-IL-5R α , ECP, e peptídeo -LTs. As concentrações de proteína PGE₂ e receptores prostanóides (EP₁ e EP₃) são reguladas de forma ascendente na CRS em comparação com os pólipos nasais, considerando que a expressão de EP₂ e EP₄ é aumentada nos dois grupos de doença em comparação com os controles (264).

Metaloproteinase e TGF- β . A expressão do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) no nível da proteína e RNA é significativamente maior na CRS versus NP e relacionada a uma anatomia fibrótica cruzada (265). Na CRS, MMP-9 e TIMP-1, um antagonista natural, mas não MMP-7 são aumentados (266), provavelmente resultando em uma baixa atividade de MMP-9.

Em pacientes com CRS, as concentrações de MMP-9 no fluido nasal são comparadas pela MMP-9 na matriz extracelular (ECM) e independentemente prognosticada pelo número de neutrófilos e macrófagos no tecido, mas não relacionadas à fibrose, número de miofibroblastos ou expressão do TGF- β 1 (267).

Diversas descobertas também sugerem diferentes características histopatológicas entre a CRS e os pólipos nasais. A CRS é histologicamente caracterizada pela fibrose e refletida por uma expressão aumentada do TGF- β 1 em comparação com os pólipos nasais, sugerindo uma diferenciação potencial entre estas duas patologias (268). Nos tecidos da CRS e do pólipos nasal, a expressão do TGF- β 1, MMP-7, MMP-9 e TIMP-1 foi aumentada em comparação com os controles enquanto o TGF- β 1 e TIMP-1 foram maiores na CRS e o MMP-7 nos pólipos nasais (269).

Após a cirurgia sinusal, MMP-9 e TGF- β 1 foram inicialmente elevados e restabelecendo a qualidade correlacionada aos níveis pré-operatórios de MMP-9 nas secreções nasais. MMP-9 também era inferior em pacientes com bom restabelecimento em comparação com aqueles com restabelecimento insatisfatório, sugerindo que o MMP-9 é um fator potencial para prognosticar e monitorar a qualidade do restabelecimento após uma cirurgia sinusal (270). A terapia com claritromicina também reduz a expressão celular do TGF- β e NF κ B nas biópsias dos pacientes com CRS (271).

Tabela 2. Mediadores inflamatórios (citocinas, quimiocinas, receptores do tipo toll, moléculas de aderência, eicosanóides e metaloproteinase matriz) na Rinossinusite Crônica sem pólipos nasais.

Autor, ano	Tecido, paciente	Marcador	Técnica	Conclusão
Xu, 2006 (252)	Mucosa sinonasal	IL-5, IL-6, IL-8, NFkB	ELISA RT-PCR	As citocinas são aumentadas na CRS em comparação com os controles saudáveis
Ruback, 2004 (244)	Mucosa sinonasal (biópsias)	IL-5, IL-8	ELISA	CRSwoNP: níveis menores de IL-5, mas não IL-8 do que nos NP
Van Zele, 2006 (272)	Mucosa sinonasal	INF- γ , TGF- β	ELISA Sistema UniCAP	Existe uma polarização TH1 no CRSwoNP
Riechelman, 2005 (128)	Secreções nasais	Citocinas 15 (IL-5)	ELISA	CRSwoNP: níveis menores de IL-5 do que nos NP
Bradley, 2005 (254)	Mucosa sinonasal (FESS)	TGF- β	RT-PCR	CRSwoNP: expressão menor de TGF- β do que nos NP
Pérez-Novo, 2005 (255)	Mucosa sinonasal	IL-5	ELISA	CRSwoNP: níveis menores de IL-5 e ECP do que nos NP
Furukido, 2005 (256)	Lavagem sinusal (com cateter YAMIK)	IL-1 β , IL-8, TNF- α	ELISA	Betametasona e solução salina diminuem os níveis de citocina
Shin 2004 (136)	PBMC da CRS (in vitro)	IFN- γ , IL-5, IL-13	ELISA	Exposição à <i>Alternaria</i> aumenta os níveis de citocina
Lin, 2006 (273)	Mucosa sinonasal (FESS)	IL-4, IL-5	ELISA	Cirurgia sinusal aumenta os níveis de citocina
Damm, 2006 (258)	Célula epitelial primária da CRS (culturas)	IL-6	ELISA	SA enterotoxinas B aumenta IL-6 na CRS
Van der Meer, 2004 (259).	Mucosa sinonasal	Receptores do tipo toll (TLR)	RT-PCR	TLR são expressos na CRS
Lane, 2006 (260)	Mucosa etmoidal (cirurgia)	TLR2, RANTES, GM-CSF	PCR em tempo real	Aumento na CRS em comparação com controles saudáveis
Elhini, 2005 (261)	Mucosa do seio etmoidal	CCR4+, CCR5+	Imunoistoquímica PCR em tempo real	Pacientes com CRS: aumento da CCR4+ em atópicos e redução da CCR5+ em não atópicos

Rudack, 2006 (253)	Mucosa sinonasal	GRO- α , GCP-2, IL-8, ENA-78	HPLC + bioensaio	Expressão de GRO- α e GCP-2 em CRS
Lee, 2006 (262)	Mucosa sinonasal	CCL 20	Imunoistoquímica PCR em tempo real	Expressão aumentada do CCL 20 em CRSwoNP
Toppila-Salmi, 2005 (263)	Mucosa do seio maxilar (cirurgia)	Ligandos de L-selectina	Imunoistoquímica	Expressão aumentada na CRS células endoteliais
Pérez-Novo, 2005 (255)	Mucosa sinonasal	COX-2 PGE ₂	PCR em tempo real ELISA	CRSwoNP: COX-2 e PGE ₂ são mais expressos do que nos NP
Pérez-Novo, 2006 (264)	Mucosa nasal	Receptores CysLT Receptores EP	PCR em tempo real	CRSwoNP: receptores de CysLT e EP são mais expressos do que nos NP
Watelet, 2006 (274)	Mucosa sinonasal (FESS)	MMP-9	Imunoistoquímica	Existe uma correlação entre a expressão de MMP-9 e a qualidade de restabelecimento do tecido
Watelet, 2004 (270)	Mucosa sinonasal (FESS)	MMP-9, TGF- β 1	Imunoistoquímica	Correlação com a qualidade de restabelecimento do tecido
Lu, 2005 (269)	Mucosa sinonasal (cirurgia)	MMP-7, MMP-9, TIMP-1, TGF- β 1	ELISA	Existe uma expressão de perfil diferente no CRSwo NP, pólipos nasais e mucosa saudável
Watelet, 2004 (268)	Mucosa sinonasal (FESS)	TGF- β 1	Imunoistoquímica	CRSwoNP: expressão aumentada do TGF- β 1 em comparação com os NP
Wallwork, 2004 (271)	Mucosa nasal da CRS (in-vivo & in-vitro)	TGF- β 1, NFkB	Imunoistoquímica	A claritromicina inibe a TGF- β 1 e NFkB somente in-vitro

Imunoglobulinas. Os números de IgE+ célula são aumentados em pacientes com CRS alérgica, fúngica e eosinofílica quando comparados com os controles (240). Em um ensaio clínico, os níveis de IgE totais pré-operatórios demonstraram uma correlação significativa com a extensão da doença na CT do seio, sem qualquer alteração um ano após a cirurgia sinusal (275). Os anticorpos IgG a *Alternaria* e *Cladosporium* são claramente elevados em pacientes com CRS em comparação com os indivíduos normais enquanto menos de 30% dos pacientes com CRS apresentam anticorpos IgE específicos a *Alternaria* ou *Cladosporium* (136). Os níveis de IgA e IgG fúngico específico (a *Alternaria alternata* e *Aspergillus fumigatus*), mas não IgE, são maiores na CRS com muco eosinofílico em comparação com os voluntários saudáveis, desafiando a suposição de um único papel patogênico da alergia fúngica na “sinusite fúngica alérgica” (134).

Óxido Nítrico (NO). As células epiteliais da CRS demonstram uma expressão mais forte do TLR-4 e iNOS do que os controles, iNOS sendo regulado de forma ascendente no epitélio nasal e correlacionado com o TLR-4 (276). Em um ensaio prospectivo

randomizado em pacientes com CRS que apresentaram falha na terapia médica inicial com corticosteróides nasais, o aumento no nNO observado nos tratamentos médicos e cirúrgicos apresentaram correlação com a pontuação de sintoma, tempo de clearance da sacarina, alterações endoscópicas e tamanho do pólipos, sugerindo que o nNO oferece uma medição objetiva não invadida da resposta da CRS à terapia de forma individual (277). Entretanto, alguns resultados contraditórios sobre o papel do nNO na inflamação nasal foram recentemente avaliados (278).

Neuropeptídeos. A inflamação neurogênica pode desempenhar um papel potencial na manifestação da rinossinusite crônica (279). Além disso, os níveis de CGRP (sensitivo trigeminal) e VIP (parassimpático) na saliva estavam levemente elevados entre os ataques em pacientes com o diagnóstico de CRS alérgica e enxaqueca em comparação com os controles, retornando para a linha de base após a terapia com pseudoefedrina, mas somente em pacientes com CRS (280).

Mucinas. O muco da via aérea é produzido em excesso na CRS. As mucinas são os principais componentes do muco e as macromoléculas que concedem propriedades reológicas ao muco da via aérea. MUC5AC e MUC5B são aumentadas na CRS em comparação com a mucosa sinusal saudável (281, 282).

MUC5AC e MUC5B representaram o principal componente de mucina no seio enquanto MUC5B e MUC2 predominaram na mucosa saudável. Na CRS, a regulação de forma ascendente da MUC5AC foi associada com a regulação de forma descendente da MUC2 e vice-versa (283). A expressão da MUC8 também é elevada na CRS em comparação com a mucosa do seio maxilar saudável (284). Em um estudo comparativo entre diferentes patologias das vias aéreas superior, a CRS com pólipos nasais apresentou um padrão diferente de expressão de mucina (MUC1 e MUC4 elevada e MUC5AC reduzida) do que a mucosa saudável enquanto a CRS com fibrose cística (MUC5B aumentada) e pólipos antrocoanal (MUC2 reduzida) também expressaram um padrão diferente do que os pólipos nasais (285). Além disso, o número de células caliciformes expressão mucina MUC5AC não é diferente nas crianças com e sem CRS (286).

Outros mediadores. O fator de crescimento da célula endotelial vascular (VEGF) é produzido nos seios paranasais e na mucosa nasal e descobriu-se elevada em pacientes com CRS. A hipoxia está associada à produção de VEGF pelos fibroblastos nasais e a TNF- α e endotoxina podem sinergisticamente aumentar a produção de VEGF nos seios paranasais sob condições de hipoxia (287). Em crianças, a expressão de VEGF foi demonstrada como sendo inferior dentro da mucosa da CRS do que nos pólipos nasais (288). A proteína surfactante A (SP-A), uma proteína que parece desempenhar um papel importante na defesa do hospedeiro mamário de primeira linha, foi encontrada de forma elevada na mucosa sinusal de pacientes com CRS em comparação com a mucosa sinusal saudável (289).

Tabela 3. Mediadores inflamatórios (imunoglobulinas, óxido nítrico, neuropeptídeos, mucinas e outros) em Rinossinusite Crônica sem pólipos nasais.

Autor, ano	Tecido, paciente	Marcador	Técnica	Conclusão
Carney, 2006 (240)	Mucosa sinonasal infundibular	IgE+ células	Imunoistoquímica	IgE+ células estão aumentadas na CRS em comparação com os controles saudáveis
Lal, 2006 (275)	Pacientes com CRS (soro)	IgE total	ELISA	Correlação dos níveis de IgE com a extensão da CRS
Shin, 2004 (136)	PBMC da CRS (in vitro)	IgG fúngico	Sistema UniCAP	IgG está aumentado na CRS em comparação com os controles saudáveis
Pant, 2005 (134)	Pacientes com CRS (soro)	IgG, IgA fúngicos	ELISA	IgG ₃ e IgA estão aumentadas na CRS
Wang, 2004 (276)	Mucosa sinonasal	TLR4, iNOS	Hibridização in situ	TLR4 e iNOS estão aumentadas na CRS em comparação com os controles saudáveis
Ragab SM, 2006(277)	Pacientes com CRS	NO nasal	Quimioluminescência	Tratamentos medial e cirúrgico aumentaram o nNO, com correlação com os sintomas nasais
Maniscalco, 2004 (290)	Pacientes com rinite alérgica	NO nasal	Quimioluminescência	nNO durante o zumbido é um marcador confiável de inflamação da CRS
Bellamy, 2006 (280)	CRS alérgica (saliva)	VIP, CGRP	Radioimunoensaio	Neuropeptídeos estão aumentados nos ataques agudos
Kim, 2004 (281)	Mucosa sinonasal maxilar	MUC5AC, MUC5B	RT-PCR	Aumentada na CRS em comparação com os controles saudáveis
Viswanathan, 2006 (282).	Pacientes com CRS (muco nasal)	MUC5AC, MUC5B	ELISA	Aumentado na CRS em comparação com os controles saudáveis
Ali,2005 (283).	Pacientes com CRS (muco sinusal)	MUC5AC, MUC2	ELISA	Aumento de MUC5AC e diminuição de MUC2 na CRS
Lee, 2004 (284)	Mucosa sinusal maxilar	MUC8	RT-PCR	MUC8 é regulado de forma ascendente na CRS em comparação aos controles

Martínez, 2006(285)	Mucosa sinonasal (FESS)	MUC1, MUC2, MUC4 MUC5AC, MUC5B	Imunoistoquímica Hibridização in situ	Existem padrões diferentes de expressão de MUC dependendo da doença sinonasal
Pena, 2006 (286)	Crianças com CRS (mucosa sinonasal)	MUC5AC	Imunoistoquímica	MUC5AC é expresso no epitélio, mas não nas glândulas submucosais
Sun, 2005 (287)	Pacientes com CRS (efusões do seio, secreções nasais, soro)	VEGF	ELISA	Expressão de VEGF é maior na mucosa sinusal do que na mucosa nasal e no soro
Hu, 2007 (288)	Crianças com CRS (mucosa sinonasal)	VEGF	Imunoistoquímica	CRSwoNP: expressão do VEGF menor em comparação com os NP
Lee, 2006 (289)	Mucosa sinonasal (FESS)	Surfactante proteína A	RT-PCR	Expressão aumentada da SP-A na CRS em comparação com os controles saudáveis

Biofilmes. A conversão das formas bacterianas planctônicas livre-flutuantes em comunidades sésseis complexas foi extensivamente investigada. Os biofilmes são comunidades especializadas, estruturadas de microorganismos aderentes envolvidos em uma substância polimérica extracelular complexa (EPS) (291). Não existe estrutura de biofilmes comum com bactéria respondendo ao ambiente e programação genética intrínseca. Estas influências e sinalização célula-célula que existe entre a bactéria próxima (percepção de quorum) facilitam o desenvolvimento do fenótipo do biofilme (292). Embora a bactéria per se possa ser susceptível aos antibióticos, a adoção de uma estratégia de biofilme é protetora resultando em processos infecciosos crônicos e recalcitrantes. Descobriu-se biofilmes no meio da otite, colesteatoma e tonsilite (293). Existem agora 11 artigos na literatura (Harvey R & Lund, VJ Biofilms and chronic rhinosinusitis: systematic review of evidence, current concepts and directions for research. *Rhinology* 2007) demonstrando evidências para a formação de biofilme na CRS.

Tabela 4. Biofilmes na Rinossinusite Crônica

Autor/ano	População	Evidência para biofilmes em CRS
Bendouah 2006 (294)	Adultos com CRS (n=19) Avaliação semi-quantitativa da cultura in-vitro	22 dos 31 isolados de S.Aureus, Coagulase negativa Staphylococcal Species, P. aeruginosa demonstraram capacidade de formação de biofilmes in-vitro
Bendouah (295)	Adultos com CRS (n=19) Avaliação semi-quantitativa da cultura in-vitro	Correlaciona os dados acima com um resultado dicotômico de “insatisfatório ou favorável” com base nos sintomas e sinais endoscópicos. Resultado insatisfatório super-representado em

		pacientes com isolados formando biofilme
Cryer (296)	Adultos com CRS (n=16) Biópsias da mucosa	Evidência morfológica de EPS observada em quatro espécimes e de bactéria em uma no SEM
Ferguson (297)	Adultos com CRS (n=4) TEM das Biópsias da mucosa	Evidência morfológica de biofilmes em duas das amostras de TEM
Palmer (298)	Modelo coelho de P.aeruginosa (pili mutants tipo IV) sinusite maxilar (n=4) SEM da mucosa	Biofilme não observado em modelo de sinusite com bactéria defeituosa com pili do tipo IV (fixação comprometida). CBF aumentada observada em resposta.
Perloff (299)	Adultos FESS de stents do recesso frontal (n=6)	Todos os seis apresentaram morfologia de biofilme no SEM e cinco apresentaram culturas com S.aureus
Perloff (211)	Modelo Coelho de P.aeruginosa sinusite maxilar (n=22)	Todos clinicamente apresentavam sinusite. 21 com cultura para P.aeruginosa. Evidência morfológica de biofilme observada em todos no SEM Nenhum biofilme observado nos 22 controles contralaterais
Ramadan (300)	Adultos com CRS (n=5) SEM das biópsias mucosais	Todos os 5 apresentavam evidência morfológica de biofilmes com base em SEM
Sanclement (301)	Adultos com CRS (n=30) controles (n=4) SEM/TEM das biópsias mucosais	Evidência morfológica de biofilmes observadas em 24 pacientes. Nenhum controle positivo.
Sanderson (302)	Adultos com CRS (n = 18) controles (n=5) FISH visualizado com microscópio confocal das biópsias mucosais	FISH para S.pneumoniae, S.aureus, H.influenza e P.aeruginosa e culturas padrão 14 de 18 apresentaram evidência de biofilmes e 2 de 5 controles. As culturas não correlacionaram.
Zuliani (303)	Crianças com CRS e OSA (n =16) Amostras de adenóide	Todos os 8 pacientes com CRS apresentaram biofilmes nas adenóides. Nenhum controle demonstrou cobertura de biofilmes significativa.

5.3.3. Predisposição genética na rinossinusite crônica sem pólipos nasais .

Existem poucos estudos sobre a genética da rinossinusite crônica. Diversos distúrbios inflamatórios crônicos comuns possuem forte associação do gene HLA, especialmente com o MHC classe II. Os pacientes com CRS fúngica alérgica apresentam alelos HLA-DQB1*03 apresentando um fator de risco para a doença, sugerindo diversos papéis potenciais para o MHC classe II na imunopatogênese da CRS (304). Os alelos nulos de C4A (OR 5.8) e baixos níveis de IgG_□ junto com IgG₁ ou IgG₂ (OR 15.3) eram mais comum nos pacientes com rinossinusite crônica ou recorrente do que naqueles com

rinossinusite aguda (Seppanen, 2006). A prevalência do polimorfismo no IL1RN (gene IL-1R, íntron 2) foi encontrada como sendo aumentada em pacientes com CRS (305).]]

OBSERVAÇÃO: Esta parte deve ser adicionada ao capítulo ou subcapítulo “Genética” já feito por De Yun Wang.

5-4 Pólipos nasais

5-4-1 Histopatologia

A caracterização histomorfológica do tecido do pólipo revela freqüente dano epitelial, uma membrana basal mais espessa e edematoso para tecido estromal às vezes fibrótica, com um número reduzido de vasos e glândulas, mas virtualmente sem estrutura neural (306-308). O estroma dos pólipos maduros é principalmente caracterizado por sua natureza edematosa e consiste dos fibroblastos de suporte e células inflamatórias de infiltração, localizadas em volta das formações pseudocísticas “vazias”. Entre as células inflamatórias, eosinófilos EG2+ (ativados) são um aspecto característico e proeminente em cerca de 80% dos pólipos (309), considerando que os linfócitos e neutrófilos são células predominantes na fibrose cística e na CRS. Os eosinófilos estão localizados em volta dos vasos, glândulas e diretamente abaixo do epitélio da mucosa (307). Entretanto, os neutrófilos são uma descoberta constante nos pólipos nasais e seu número é maior em comparação com os controles. (237). Além disso, os números aumentados de macrófagos, células T ativadas e células plasmáticas caracterizam a composição celular típica.

Em pequenos pólipos, não maiores que 5 mm, o crescimento na mucosa aparentemente normal do turbinado médio em pacientes com polipose bilateral, os processos iniciais do crescimento do pólipo foram estudados (310). Diversos eosinófilos EG2+ subepiteliais estavam presentes no compartimento luminal do pólipo em estágio inicial, formando uma capa sobre a área pseudocística central. Em contraste, os mastócitos eram raros no tecido do pólipo, mas eram normalmente distribuídos no pedículo e na mucosa adjacente, que apresentava uma aparência normal. Isto contrasta com os pólipos maduros, onde eosinófilos e mastócitos degranulados são geralmente distribuídos de forma difusa no tecido do pólipo. O depósito de fibronectina foi observado em volta dos eosinófilos no compartimento luminal do pólipo em estágio inicial, foi acumulado subepitelialmente e formou uma estrutura em forma de rede no centro do pólipo e dentro dos pseudocistos. A presença de miofibroblastos foi limitada à área pseudocística central. De forma interessante, a albumina e provavelmente outras proteínas plasmáticas foram depositadas dentro dos pseudocistos, adjacente à infiltração de eosinófilo. Estas observações sugerem um depósito central de proteínas plasmáticas, regulado pela inflamação eosinofílica subepitelial, como um princípio patogênico da formação e crescimento do pólipo.

5-4-2 Patomecanismo: citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão

5-4-2-1 Inflamação eosinofílica

Um grande grupo de estudos tem se concentrado nos mediadores eosinofílicos no tecido do pólipo nasal, e demonstrou que diferentes tipos de células geram estes mediadores.

Estudos iniciais por Denburg et al (311, 312) demonstraram que o meio condicionado, derivado das células epiteliais do pólipó nasal cultivadas, continham atividades potentes estimuladora de colônia de eosinófilo, bem como uma atividade semelhante a interleucina-3. Os autores sugeriram que o acúmulo de eosinófilos nos pólipos pode ser parcialmente um resultado da diferenciação das células do progenitor estimuladas pelos fatores hemopoiéticos solúveis derivados das populações de células da mucosa. Uma síntese aumentada do GM-CSF pelas células epiteliais, fibroblastos, monócitos e eosinófilos foi sugerida mais tarde (73, 313, 314). De acordo com Hamilos et al (21), amostras do tecido do pólipó de pacientes com ou sem alergia continham diferentes perfis de citocina.

Eles descobriram por estudos de hibridação *in situ* que pacientes com pólipos “alérgicos” apresentavam densidades maiores de tecido de transcritos de GM-CSF, IL-3, IL-4 e IL-5 do que os controles, considerando que os pacientes com pólipos não-alérgicos apresentavam maiores densidades de tecidos de GM-CSF, IL-3 e transcritos de IFN-gama. A partir destes resultados, os patomecanismos distintos para pólipos alérgicos versus não-alérgicos foram sugeridos. Outros estudos envolvendo medições de proteína nos homogenatos de tecido não puderam sustentar estas descobertas (22, 245).

Em contraste, a proteína GM-CSF e IL-3 foram encontradas em somente um pequeno número de pólipos e amostras de controle de turbinados. Entretanto, a IL-5 foi encontrada como sendo significativamente aumentada nos pólipos nasais, em comparação os controles saudáveis e a concentração da IL-5 foi independente do estado atópico do paciente. De fato, as maiores concentrações de IL-5 foram encontradas em indivíduos com asma não alérgica e sensibilidade a aspirina. Além disso, os eosinófilos foram coloridos positivamente para IL-5, sugerindo um papel autócrino para estas citocinas na ativação dos eosinófilos e uma forte correlação entre as concentrações de proteína IL-5 e a proteína catiônica eosinofílica (ECP) foi demonstrada posteriormente (173). O papel principal da IL-5 foi sustentado pelas descobertas de que o tratamento do tecido do pólipó infiltrado com eosinófilo com anticorpo monoclonal neutralizante anti-IL-5 (mAb), mas não mAbs anti-IL-3 ou anti-GM-CSF *in-vitro*, resultaram em apoptose eosinofílica e eosinofilia reduzida do tecido (315).

Coletivamente, estes estudos sugerem que a produção aumentada de IL-5 provavelmente influencia o predomínio e a ativação dos eosinófilos nos pólipos nasais independente da atopia. A falta de diferença nas quantidades de citocinas detectadas nos pólipos de pacientes alérgicos ou não alérgicos foi sustentada por outros estudos (316, 317). Além disso, Wagenmann et al (318) demonstrou que as citocinas tipo Th1 e Th2 foram reguladas de forma ascendente nos NP eosinofílicos, independente dos resultados do teste cutâneo de alérgeno.

Recentemente, o regulamento do receptor de IL-5, que existe na isoforma solúvel e transmembrânica, foi investigado (319). Considerando que a isoforma solúvel provavelmente antagônica é regulada de forma ascendente, a isoforma transmembrânica transdutora de sinal é regulada de forma descendente nos pólipos nasais, especialmente se associada á asma. Entretanto, o primeiro estudo usando anticorpos humanizados anti-IL-5 de camundongo em pacientes com pólipos nasais (320) conformou o papel do IL-5 nesta doença e demonstrou que o IL-5 local, mas não as concentrações do receptor de IL-5,

prognosticou a resposta clínica. Desta forma, este estudo confirmou os experimentos anteriores descritivos e ex-vivo (22, 315) sugerindo que o anti-IL-5 representaria uma abordagem inovadora para o tratamento (321).

Estudos recentes também demonstraram que os pólipos nasais também expressam altos níveis de RANTES e eotaxina, os quimioatraentes predominantes de eosinófilos reconhecidos. Bartels e colegas (322) demonstraram que a expressão do mRNA de eotaxina e RANTES, mas não do mRNA de MCP-3, foi elevada nos pólipos nasais atópicos e não atópicos, quando comparada com a mucosa nasal normal. De forma similar, Jahnsen e colegas (323) demonstraram uma expressão elevada de mRNA para eotaxina, eotaxina-2, e MCP-4. Descobriu-se que a expressão da eotaxina-2, outra quimiocinas CCR3-específica, era a mais proeminente das três quimiocinas investigadas. De acordo com outros dados (22, 173, 310), parece que a eotaxina, ao invés da RANTES, em cooperação com a IL-5, desempenha um papel importante na quimioatração e ativação dos eosinófilos no tecido dos NP. Isto é de acordo com as descobertas de um estudo extensivo recente de cerca de 950 pacientes com pólipo alérgico e não alérgico, que também sugeriu que a infiltração e ativação eosinofílica do pólipos nasal podem estar em correlação principalmente com a expressão aumentada do gene da eotaxina, do que com a expressão da RANTES (324). A produção excessiva de eotaxina nos pólipos nasais foi recentemente confirmada em comparação com os controles e pacientes com CRS (237).

Existem relativamente poucos estudos sobre as moléculas de aderência celular. Estudos iniciais por Symon e colegas (325) demonstraram que a ICAM-1, E-selectina e P-selectina foram bem expressas pelo endotélio do pólipos nasal, considerando que a expressão da VCAM-1 foi fraca ou ausente. Um estudo superior por Jahnsen et al (326), empregando colocação imunofluorescente de três cores, demonstrou que o número de eosinófilos e a proporção de vasos positivos para VCAM-1 estavam significativamente aumentados nos pólipos nasais em comparação com a mucosa do turbinado dos mesmos pacientes. Além disso, o tratamento com glucocorticosteróides tópicos diminuiu a densidade dos eosinófilos e a expressão da VCAM-1 nos pólipos (327). A interação entre a VLA-4 nos eosinófilos e a VCAM-1 nas células endoteliais pode não ser somente importante para a migração transendotelial dos eosinófilos, mas também podem modificar suas funções efetoras e de ativação (328).

5-4-2-2 Regulamento da matriz extracelular

A expressão da TGF- β_1 e TGF- β_2 , predominantemente por eosinófilos, e seus efeitos putativos na atividade do fibroblasto e na patogênese dos pólipos nasais foram sugeridas em diversos estudos (329-331). Estes estudos, novamente, compararam os níveis de proteína nos homogenatos de tecidos de pacientes com pólipos nasais que não foram tratados ou foram tratados com corticosteróide oral e indivíduos de controle.

Pacientes com amostras de pólipo não tratado e controles demonstraram concentrações significativamente maiores de IL-5, eotaxina, ECP e albumina e concentrações significativamente menores de TGF- β_1 . Em contraste, o tratamento com corticosteroide reduziu significativamente as concentrações de IL-5, ECP e albumina, considerando que a TGF- β_1 foi aumentada (310).

Estas observações sugerem que IL-5 e TGF- β_1 representam citocinas com atividades contrabalanceadas, com uma baixa concentração de proteína TGF- β nos pólipos nasais impulsionados por IL-5. Além disso, elas sustentaram o depósito de albumina e outras proteínas plasmáticas como um possível princípio patogênico da formação do pólipo, causada pela falta de regulação de forma ascendente/produção de TGF- β_1 . A regulação de forma descendente da ECM é especialmente aparente na comparação com a CRS, demonstrando um TGF significativamente aumentado versus os controles (237).

TGF- β_1 é uma citocina fibrogênica potente que estimula a formação de matriz extracelular, atua como um quimioatraente para fibroblastos, mas inibe a síntese da IL-5 e anula o efeito de prolongamento da sobrevivência das hematopoetinas (IL-5 e GM-CSF) nos eosinófilos (332). A falta de TGF também pode prevenir a regulação de forma ascendente das TIMPs, falhando deste modo na prevenção da quebra de ECM pelas metaloproteinases. As enterotoxinas staphylococcal podem induzir uma regulação de forma ascendente da TGF em populações específicas de pacientes (333).

A formação de pseudocisto e edema caracterizam os NP, com apenas algumas áreas de fibrose. Um desequilíbrio das metaloproteinases com uma regulação de forma ascendente da MMP-7 e MMP-9 nos pólipos nasais foi recentemente demonstrado (266). Isto resulta no aumento da MMP-9 nos NP, que pode ser responsável pela formação de edema com retenção de albumina.

5-4-2-3 Papel das enterotoxinas Staphylococcus aureus (SAEs)

Estudos iniciais demonstraram que as concentrações de IgE no tecido e o número de células IgE positivas podem ser elevados nos pólipos nasais, sugerindo a possibilidade de produção local de IgE (334). A produção local de IgE é um aspecto característico da polipose nasal, com um aumento de mais de dez vezes das células plasmáticas produzindo IgE nos NP versus controles. A análise do IgE específico revelou uma resposta multiclonal do IgE no tecido do pólipo nasal e anticorpos IgE às enterotoxinas Staphylococcus aureus (SAEs) em cerca de 30-50% dos pacientes e em cerca de 60-80% dos indivíduos com pólipo nasal com asma (173, 310, 335). Um estudo prospectivo recente revelou que a colonização do meato médio com Staphylococcus aureus é significativamente mais frequente nos NP (63,6%) em comparação com a CRS (27,3%, $p < 0,05$), e está relacionada com a prevalência de anticorpos IgE às enterotoxinas clássicas (27,8 vs 5,9%) (336). Se a sensibilidade à aspirina, incluindo asma, acompanhou a doença de pólipo nasal, a taxa de colonização por Staph. aureus era tão alta quando 87,5%, e os anticorpos IgE às enterotoxinas foram encontrados em 80% dos casos.

O IgE total e específico no pólipos homogeneizado é refletido somente parcialmente no soro destes pacientes. Em contraste a coloração do tecido dos NP revelou estruturas foliculares caracterizadas pelas células T e B e aglomerados linfóides com infiltração difusa de célula plasmática, demonstrando a organização do tecido linfóide secundário com produção de IgE local consecutiva nos NP (337).

Os SAEs clássicos, especialmente TSST-1 e proteína A de *Staphylococcus* (SPA), são excelentes candidatos para induzir a síntese multiclonal de IgE através do aumento da liberação de IL-4 bem como a expressão do ligante CD40 nas células T e B7.2 nas células células B (338, 339).

Além disso, o SPA interage com a família VH3 dos produtos do gene variável da cadeia pesada de imunoglobina e desta forma seleciona preferencialmente as células plasmáticas que apresentam estas imunoglobulinas em sua superfície, o que leva a uma polarização do VH3 (340). Na verdade, os agregados semelhantes a folículos podem ser encontrados em pólipos nasais, expressando CD20+ células B, CD3+ células T e células plasmáticas IgE, mas altamente deficientes de CD1a+ células dendríticas apresentando antígeno, sustentando o conceito de um estímulo de superantígeno (337). Os SAEs ainda estimulam a célula T ligando-se a uma cadeia beta variável do receptor de célula T, que induz a produção de citocina IL-4 e IL-5, ativam diretamente os eosinófilos e prolongam sua sobrevivência e também podem ativar diretamente as células epiteliais para liberar quimiocinas (341). Os SAEs ainda ativaram o antígeno apresentando células para aumentar a captação de antígeno.

Modelos animais in-vivo sustentaram o papel fundamental dos SAEs na doença da via aérea (342), com os SAEs induzindo as respostas inflamatórias eosinofílicas em camundongos sensibilizados nas vias aéreas superiores e inferiores, quando aplicados de forma idênticas nestes locais (343).

Na verdade, quando comparando os pólipos nasais positivos para SAE-IgE com os negativos para SAE-IgE, o número de células IgE positivas e eosinófilos está significativamente aumentado. A inflamação mais grave também é refletida por níveis significativamente aumentados de IL-5, ECP e IgE total. Além disso, uma possível relação com a sensibilidade à aspirina foi proposta, com SAEs criando uma inflamação grave possivelmente servindo como uma base para as alterações específicas observadas na sensibilidade à aspirina (255, 335, 336, 344). Uma revisão sobre o conhecimento atual sobre o impacto dos SAEs na doença de pólipo nasal e doença da via aérea inferior foi publicada recentemente (127).

Concluindo, os SAEs são capazes de induzir uma inflamação eosinofílica mais grave bem como a síntese de uma resposta multiclonal de IgE com altas concentrações totais de IgE no tecido, o que sugeriria que os SAEs são pelo menos modificadores da doença nas poliposes nasais (341). De forma interessante, descobertas similares foram recentemente relatadas na asma, que é conhecida como estando associada com os NP (345), e na COPD (346), desta forma oferecendo uma relação entre as vias aéreas superiores e inferiores.

5-4-3 Predisposição genética dos pólipos nasais

Apesar os mecanismos envolvidos na patogênese dos pólipos nasais (NP) continuem incertos, existem relatórios sugerindo uma predisposição genética subjacente. Este conceito é sustentado por alguns dados clínicos e estudos genéticos. Este capítulo não inclui os NP em fibrose cística (CF), que são conhecidos como uma doença hereditária com envolvimento multi-sistêmico com variações genéticas, apresentando deficiência no transporte de cloreto através das membranas e secreções desidratadas.

5-4-3-1 Estudos familiares e de gêmeos

Uma observação interessante é que os NP são freqüentemente uma característica familiar, sugerindo uma hereditariedade ou um fator ambiental compartilhado. No estudo por Rugina et al. (158), mais da metade dos 224 pacientes com NP (52%) apresentaram um histórico familiar positivo de NP. A presença de NP foi considerada quando os NP foram diagnosticados por um médico ENT ou os pacientes foram submetidos a cirurgia sinusal para NP. Uma porcentagem inferior (14%) de ocorrência familiar de NP foi relatada anteriormente por Greisner et al. (60) em grupos menores (n = 50) de pacientes adultos com NP. Desta forma, estes resultados sugerem fortemente a existência de um fator hereditário na patogênese dos NP.

Entretanto, estudos com gêmeos monozigóticos não demonstraram que os dois irmãos sempre desenvolvem pólipos, indicando que os fatores ambientais provavelmente influenciam a ocorrência dos NP (189, 190). Os NPs foram descritos em gêmeos idênticos, mas dada a prevalência dos pólipos nasais, pode-se esperar que exista mais que um relatório escasso sobre esta descoberta (191).

5-4-3-2 Análise da ligação e estudos de associação

Na literatura, alguns estudos foram capazes de demonstrar a ligação de certos fenótipos de NP para os polimorfismos do gene candidato. Karjalainen et al. relatou que os indivíduos com um único polimorfismo G-para-T no exon 5 em +4845 da codificação do gene IL-1alpha (IL-1A) apresentavam menos risco de desenvolver NP em comparação com os indivíduos com genótipo G/G comum (347). Em outro estudo, o polimorfismo da IL-4 (IL-4/-590 C-T), um determinante potencial da doença alérgica mediada por IgE, foi estava associado com um mecanismo protetor contra NPs nas populações coreanas (348).

Diversos estudos de associação genética descobriram uma correlação significativa entre certos alelos HLA (antígeno do leucócito humano) e os NP. HLA é o nome genérico de um grupo de genes na região do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) humano no cromossomo humano 6 que codifica as proteínas de superfície da célula apresentando antígeno. Luxenberger et al. (186) relatou uma associação entre o HLA-A74 e os NPs, considerando que Molnar-Gabor et al. (187) relatou que os indivíduos que possuem haplótipos HLA-DR7-DQA1*0201 e HLA-DR7-DQB1*0202 apresentaram uma razão de probabilidade de 2 a 3 vezes para o desenvolvimento de NP. O risco de desenvolver NP pode ser tão alto como 5,53 vezes em indivíduos com haplótipo HLA-DQA1*0201-DQB1*0201 (349). Embora alguns alelos HLA tenham sido encontrados como estando associados aos NP, esta suscetibilidade pode ser influenciada pela classificação étnica. Na população mexicana mestiça, a freqüência aumentada do alelo

HLA-DRB1*03 e do alelo HLA-DRB1*04 foi encontrada em pacientes com NP em comparação com os controles saudáveis (188).

5-4-3-3 Expressões de genes múltiplos nos pólipos nasais

O desenvolvimento e persistência da inflamação da mucosa nos NPs foram relatados como estando associados com diversos genes e polimorfismos em um único nucleotídeo (SNPs) em potencial. Os produtos destes genes determinam diversos processos de doenças, tais como modulação imunológica ou imunopatogênese, desenvolvimento, ativação, migração e tempo de vida de células inflamatórias (por exemplo, linfócitos, eosinófilos, neutrófilos), expressão de moléculas de aderência, síntese de citocina, apresentação de receptor de superfície celular e avanços influenciando a fibrose e remodelação epitelial.

Na literatura, os perfis de expressão no gene no pólipo nasal foram desempenhados por diversos estudos, incluindo o principal repertório de genes de suscetibilidade relacionados à doença ou aos marcadores de genótipo (**Tabela 1**). Com o avanço da técnica de microensaio, os perfis de expressão de mais de 10.000 dos genes novos e conhecidos podem ser detectados. Um estudo recente demonstrou que nos tecidos dos NP, 192 genes foram regulados de forma ascendente por pelo menos duas vezes mais e 156 genes foram regulados de forma descendente por pelo menos 50% dos tecidos de NP conforme comparado com a mucosa dos seios esfenóides (350). Em outro estudo (351), a análise por microensaio foi usada para investigar o perfil de expressão de 491 genes imune-associados nos pólipos nasais. Os resultados demonstraram que 87 genes foram expressos diferentemente no perfil do gene imune-associado dos pólipos nasais e 15 genes demonstraram expressão diferencial nos NP e controles (turbinados). Estes resultados aparentemente conflitantes são provavelmente devido à heterogeneidade das células inflamatórias dentro dos pólipos nasais e as diferenças nos desenhos dos estudos e as abordagens analíticas. Além disso, na maioria dos estudos publicados, a significância funcional da expressão do gene anômalo com relação à patogênese dos NP ainda será determinada.

A expressão dos produtos do gene é regulada em diversos níveis, tais como durante a transcrição, processamento de mRNA, tradução, fosforilação e degradação. Embora alguns estudos tenham sido capazes de demonstrar certos polimorfismos e genótipos associados aos NP, os dados atuais ainda são fragmentados. Da mesma forma que para diversas doenças humanas comuns, a variação genética herdada parece ser crítica, mas ainda amplamente inexplicada. Estudos futuros são necessários para identificar os principais genes subjacentes ao desenvolvimento ou formação de NP e para investigar as interações entre os fatores genéticos e ambientais que influenciam os traços complexos desta doença. Identificar os genes causadores e as variantes nos NP é importante no caminho rumo a prevenção, diagnóstico e tratamento melhorado dos NPs.

5.5. Sensibilidade à aspirina – Mecanismos inflamatórios na rinosinusite aguda e crônica

5.5.1 Introdução

A presença de intolerância à aspirina em um paciente com rinosinusite e polipose nasal está associada com uma forma de doença particularmente persistente e resistente a tratamento, coexistindo geralmente com a asma grave e denominada “tríade da aspirina” (352). A prevalência de polipose nasal em asmáticos sensíveis à aspirina pode ser tão alta quanto 60-70%, em comparação com menos de 10 % na população de asmáticos tolerantes à aspirina (25). A gravidade incomum da doença da via aérea superior nestes pacientes é refletida pela alta repetição de pólipos nasais e a necessidade freqüente de cirurgia sinusal endoscópica (16, 353, 354). A rinosinusite em pacientes hipersensíveis à aspirina com polipose nasal é caracterizada pelo envolvimento de todos os seios e passagens nasais e maior espessamento da mucosa hipertrófica conforme foi documentado com tomografia computadorizada (355).

5.5.2 Mecanismos de reações agudas induzidas por ASA

Em pacientes sensíveis a ASA, os sintomas nasais agudos (espirro, rinorréia e congestão) podem ser induzidos através de provocação com aspirina oral ou intranasal, mas também com outras drogas antiinflamatórias não-esteroidais (NSAIDs) de reação cruzada. O mecanismo destas reações adversas agudas foi atribuído à inibição pelas NSAIDs de uma enzima ciclooxigenase -1, com ativação subsequente da célula inflamatória e liberação de mediadores lipídeos e não-lipídeo (356, 357). A reação nasal induzida por ASA é acompanhada por um aumento nas proteínas glandulares (lactoferrina, lisozima) e plasmáticas (albumina) nas secreções nasais indicando uma resposta mista, envolvendo fontes glandulares e vasculares (358). A liberação concomitante de mediadores específicos de mastócitos (triptase, histamina) e eosinófilos (ECP) nas lavagens nasais indica ativação dos dois tipos de células (359-361). A concentração aumentada de cisteinil-leucotrienos na secreção nasal também foi observada dentro de minutos após a provocação por ASA embora a fonte celular de leucotrienos não tenha sido determinada (362). Em paralelo com a liberação do mediador inflamatório um influxo de leucócitos nas secreções nasais ocorreu com enriquecimento significativo nos eosinófilos (359).

5.5.3 Rinosinusite crônica e polipose nasal

Embora a patogênese da inflamação eosinofílica crônica da mucosa da via aérea e a polipose nasal em pacientes sensíveis à ASA não pareça estar relacionada à ingestão de aspirina ou outras NSAIDs, foi especulado que o patomecanismo subjacente à

rinossinusite e a polipose nasal em pacientes sensíveis à aspirina pode ser diferente daquele em pacientes tolerantes à aspirina (363).

Perfil da citocina e células. Um alto grau de eosinofilia de tecido marcante é um aspecto proeminente da rinossinusite e polipose nasal em pacientes hipersensíveis à aspirina e, portanto, significativamente mais ECP foi liberada das células dispersas do pólipo nasal estimulado ou não estimulado dos pacientes sensíveis à ASA (364, 365). Um número elevado de eosinófilos no tecido foi relacionado ao perfil distinto da expressão de citocina com regulação de forma ascendente das diversas citocinas relacionadas à ativação e sobrevivência de eosinófilo (por exemplo, IL-5, GMC-SF, RANTES, eotaxina) (366-368). Foi sugerido que a superprodução de IL-5 pode ser um fator importante responsável por uma sobrevivência elevada de eosinófilos nos pólipos nasais resultando na intensidade aumentada da inflamação eosinofílica especialmente em pacientes sensíveis à aspirina. Na verdade, a apoptose reduzida foi documentada em pólipos de pacientes sensíveis à aspirina e a infiltração aumentada com eosinófilos foi associada à expressão proeminente das células de memória/ativadas + CD45RO e este padrão celular estava relacionado aos aspectos clínicos da rinossinusite (369). Bachert et al (173) demonstrou que os anticorpos IgE às enterotoxinas Staphylococcal (SAEs) estavam presentes no tecido do pólipo nasal e sua concentração estava relacionada aos níveis de ECP, eotaxina e IL-5. Estas relações pareceram estar particularmente evidentes em pacientes sensíveis à ASA sugerindo que uma expressão aumentada de IL-5 e ECP no tecido do pólipo de pacientes sensíveis à ASA pode estar relacionada à presença de SAE que pode exercer efeitos diretos na proliferação e sobrevivência eosinófila ou pode atuar como um superantígeno para provocar uma reação inflamatória mediada por célula T (335).

Não somente os eosinófilos ativados, mas também mastócitos são abundantes no tecido dos pólipos nasais de pacientes sensíveis a ASA (370, 371). A densidade dos mastócitos estava relacionada ao número de polipectomias, envolvendo um papel importante para estas células na patogênese da polipose nasal. O fator de célula tronco (SCF) também chamado de ligando c-kit é uma citocina multi-potente gerada pelas células epiteliais do pólipo nasal e crítica para a diferenciação, sobrevivência, quimiotaxia e ativação e dos mastócitos, mas também envolvido na ativação e degranulação do eosinófilo. A expressão do SCF nas células epiteliais do pólipo nasal em cultura estava relacionada estritamente com a densidade dos mastócitos no tecido do pólipo nasal e era significativamente maior em pacientes asmáticos com hipersensibilidade à aspirina conforme comparado com os pacientes tolerantes à aspirina (370).

Metabólitos de ácido araquidônico. Desde que Szczeklik et al (372) relatou uma susceptibilidade aumentada de células de pólipos nasais de pacientes sensíveis à ASA para a ação inibidora da aspirina, as anormalidades do metabolismo do ácido araquidônico foram consideradas um aspecto distinto dos pólipos nasais nesta subpopulação de pacientes. Uma geração significativamente menor de PGE2 pelos pólipos nasais e, células epiteliais do pólipo nasal bem como uma expressão reduzida do COX-2 nos pólipos nasais destes pacientes foram relatadas (373, 374). A baixa expressão de mRNA de COX-2 nos pólipos nasais de pacientes sensíveis à ASA estava por sua vez

relacionada a uma regulação de forma descendente da atividade de NF- κ B e a regulação anormal dos mecanismos de expressão de COX-2 no nível transcricional (375, 376). Uma vez que o PGE2 apresenta atividade antiinflamatória significativa, incluindo efeito inibidor na quimiotaxia e ativação do eosinófilo, tem sido especulado que um defeito intrínseco na geração local de PGE2 poderia contribuir para o desenvolvimento de inflamação eosinofílica mais grave em pacientes sensíveis à aspirina. Contudo um déficit significativo de PGE2 foi demonstrado no tecido do pólipos de pacientes sensíveis à ASA em comparação com os pacientes tolerantes à ASA, a expressão reduzida de mRNA de COX-2 e a produção de PGE parece ser um aspecto da polipose nasal também em pacientes sem sensibilidade à ASA representando um mecanismo mais geral envolvido no crescimento dos pólipos nasais. Por outro lado, as porcentagens de neutrófilos, mastócitos, eosinófilos e célula T expressando prostaglandina EP2, mas não EP1, EP3 ou inflamação nos pacientes sensíveis à ASA e alguns estudos demonstraram uma produção aumentada de cisteinil-leucotrienos nos pólipos nasais de pacientes asmáticos sensíveis à ASA em comparação com os pacientes tolerantes à aspirina in-vitro (377, 378), mas estas observações não puderam ser reproduzidas in-vivo quando as lavagens nasais foram analisadas (358, 379). Similarmente, quando o pólipo nasal dispersou, as células foram cultivadas, descobriu-se que a liberação basal e estimulada de LTC4 era similar nas células do pólipo nasal de pacientes sensíveis à ASA e de pacientes tolerantes à ASA (370). As células do sangue total de pacientes sensíveis e tolerantes à aspirina não diferiram em relação a sua capacidade de gerar produtos de ciclooxigenase e lipoxigenase (380). Mais recentemente, uma expressão aumentada das enzimas envolvidas na produção de leucotrienos (sintase de 5-LOX e LTC4) e uma geração aumentada de LTC4/D4/E4 no tecido do pólipo nasal de pacientes sensíveis à ASA foram encontradas (255, 362, 381). A produção de cisteinil-leucotrienos correlaciona com a concentração de ECO no tecido dos pólipos sensíveis à ASA e tolerantes à ASA sugerindo que estes mediadores podem estar relacionados à eosinofilia do tecido ao invés da sensibilidade à aspirina. Por outro lado, uma expressão aumentada dos receptores LT1 de leucotrieno foi encontrada na mucosa nasal de pacientes sensíveis à ASA, sugerindo uma hipersensibilidade local aos leucotrienos nesta subpopulação de pacientes (382, 383). Mais recentemente outros metabólitos de ácido araquidônico gerados no caminho 15-LOX foram associados com a polipose nasal em pacientes sensíveis à AA. Nas células epiteliais do pólipo nasal de pacientes sensíveis à ASA, mas não de pacientes tolerantes à ASA, a aspirina provocou a geração de 15-HETE, sugerindo a presença de uma anormalidade específica do caminho 15-LO nestes pacientes (373). A regulação de forma descendente da 15-lipoxigenase e produção reduzida da lipoxina-A4 do metabólito antiinflamatório 15-LO encontrada no tecido do pólipo nasal de pacientes sensíveis à ASA apontam para um papel distinto, mas ainda mais compreendido dos metabólitos 15-LO nos pólipos nasais (Perez-Novo, 2005 #12064 }.

5-6 Conclusão

Apesar de estar longe de ser completamente entendido, o patomecanismo na ARS, CRS e NP é melhor compreendida hoje e começa a permitir que diferenciemos estas doenças através de seus perfis de citocina, seus padrões de inflamação bem como seus processo de

remodelação. Nos NP, mas não na CRS, os superantígenos derivados de staphylococcus podem pelo menos modular a expressão e gravidade da doença. Por estes motivos, a CRS e os NP provavelmente devem ser considerados como doenças distintas.

6 Diagnóstico

6-1 Avaliação dos sintomas de rinosinusite

6-1-1 Sintomas de rinosinusite

A avaliação subjetiva da rinosinusite tem como base os sintomas.

- bloqueio, congestão ou obstrução nasal;
- descarga nasal ou gotejamento pós-nasal, geralmente mucopurulento;
- dor ou pressão facial, dor de cabeça, e
- redução / perda do olfato.

Além destes sintomas locais, existem sintomas distantes e gerais. Os sintomas distantes são irritação faríngea, laringiana e traqueal causando dor de garganta, disfonia e tosse, considerando que os sintomas gerais incluem sonolência, mal-estar e febre. As variações individuais destes padrões de sintomas gerais são numerosas (15, 384-388).

Os sintomas são particularmente os mesmos na rinosinusite aguda e crônica bem como na polipose nasal, mas o padrão de sintomas e a intensidade podem variar. As formas agudas de infecções, rinosinusite aguda e exacerbações agudas da rinosinusite crônica, apresentam sintomas mais distintos e geralmente mais graves.

Os pólipos nasais simples podem causar bloqueio nasal não periódico constante, que pode apresentar uma sensação semelhante a uma válvula permitindo um melhor fluxo aéreo em somente uma direção. Os pólipos nasais podem causar congestão nasal, que pode ser uma sensação de pressão e volume no nariz e nas cavidades paranasais. Isto é típico para a polipose etmoidal, que em casos graves pode causar dilatação das cavidades nasais e paranasais demonstradas radiologicamente e, em casos extremos, hipertelorismo. Distúrbios do olfato são mais prevalentes em pacientes com pólipos nasais do que em outros pacientes com rinosinusite crônica (16).

6-1-2 Avaliação subjetiva dos sintomas

A avaliação subjetiva dos sintomas deve considerar a intensidade ou o grau dos sintomas, a duração do sintoma. Durante a última década mais atenção tem sido dada não somente aos sintomas, mas também aos seus efeitos sobre a qualidade de vida (QoL) do paciente (389, 390).

A avaliação dos sintomas subjetivos é feita usando questionários ou nos estudos clínicos registrados em livros de registro. A frequência da avaliação depende dos objetivos do estudo, geralmente uma ou duas vezes ao dia. Dispositivos de registro contínuo também estão disponíveis.

O grau ou intensidade dos sintomas pode ser estimado usando diversas ferramentas de graduação diferentes.

- registrado como: grave, moderado, leve e sem sintoma;
- registrado como números: de 4 a 0 ou quantos graus forem necessários;

- registrado como pontuação de VAS em uma linha oferecendo um continuum mensurável (0 – 10 cm).

Termos tais como leve, moderado ou grave podem incluir a estimativa da gravidade do sintoma, mas também uma estimativa da duração, isto é, “gravidade do sintoma moderada” pode significar um sintoma intenso, mas somente por um curto período de tempo no período registrado ou um sintoma menos severo, mas que durou a maioria do período de registro.

Um estudo recente considerou a relação entre os instrumentos de avaliação subjetiva na rinossinusite crônica e demonstrou que “leve” equivale a uma pontuação análoga visual de 3 ou menos, “moderado” a >3-7 e “grave” a >7-10. (Ming et al) Também foi demonstrado que a qualidade de vida geral é mais provavelmente afetada com VAS de 5 ou mais.

A duração dos sintomas é avaliada como momentos sintomáticos ou sem sintomas em determinados períodos de tempo, isto é, como horas durante o período de registro ou como dia por semana.

“Ausência de sintoma” pode ser considerada como uma descoberta constante na maioria dos estudos. Ela oferece a possibilidade de registrar períodos de tempo (por exemplo, dias) sem sintomas, que podem ser comparados com segurança entre aqueles que passam pelo teste (inter-paciente) e de estudo para estudo.

Estes critérios são inconsistentes e nem sempre comparáveis quando considerando a rinossinusite. (388), onde os sintomas podem oscilar de tempo em tempo. Não obstante, em diversos estudos randomizados, controlados e prospectivos de intervenção de rinossinusite, alérgica e infecciosa, estes métodos de registrar sintomas apresentam resultados estatisticamente significativos.

Em um estudo correlacionando sintomas nasosinais com a distribuição topográfica conforme demonstrado por varredura por CT, os sintomas de obstrução nasal, descarga nasal anterior e posterior, espirro e congestão facial falharam em distinguir o local da doença. Em contraste, a perda do olfato e paladar correlacionou com o que os autores referem-se como “rinossinusite difusa”, isto é, principalmente polipose nasal, cacosmia e dor facial com “sinusite localizada ou anterior” isto é, principalmente sinusite de origem dentária ou de corpo estranho. (58)

6-1-3 Validação da avaliação subjetiva dos sintomas

A validação dos sintomas de rinossinusite para demonstrar a relevância nas modalidades distintas da doença e a capacidade de repetição entre as classificações do mesmo paciente (intra-pacientes) e entre diferentes pacientes (inter-pacientes) foi realizada. Mais tarde, ferramentas validadas e mais específicas de pontuação subjetiva de sintomas tornaram-se disponíveis com o desenvolvimento de avaliações da qualidade de vida (QoL). Elas

estimam a avaliação da saúde geral (391, 392) ou são específicas da doença (389, 390, 393).

6-1-3-1 Obstrução nasal

A validação da avaliação subjetiva da obstrução ou entupimento nasal foi realizada através do estudo da relação entre os métodos de avaliação subjetivos e objetivos para a obstrução nasal funcional. Entretanto, a interpretação do paciente do bloqueio nasal varia de verdadeira obstrução mecânica do fluxo de ar até sensação de volume no meio da face (D Stull in press).

No geral, a sensação subjetiva de obstrução nasal e as avaliações rinomanométricas ou de pico de fluxo nasal apresentam uma boa correlação intra-individual em diversos estudos considerando os controles normais, pacientes com anormalidades estruturais, hiperreatividade ou rinite infecciosa (394-398). Entretanto, também havia diversos estudos onde esta correlação não é observada (399) ou a correlação era insatisfatória (400, 401).

A variação inter-paciente na pontuação subjetiva sugere que cada nariz é “individualmente calibrado”, o que faz as comparações inter-pacientes menos confiável, mas ainda significativa (394, 396).

A obstrução nasal subjetiva correlaciona melhor com as medições funcionais objetivas da resistência do fluxo aéreo nasal (rinomanometria, pico de fluxo) do que com as medições da largura da cavidade nasal, tais como rinometria acústica (398, 402).

A obstrução nasal também pode ser avaliada de forma objetiva através de testes usando instrumentos de pessoais de pico de fluxo nasal, inspiratório ou expiratório, que os pacientes podem levar para casa ou para o trabalho e realizar as medições nos intervalos de tempo desejados.

A avaliação subjetiva da obstrução nasal é um critério bem validado.

6-1-3-2 Descarga nasal

As técnicas para avaliação objetiva da descarga nasal não são tão boas quanto para a obstrução nasal: A contagem das assoadas de nariz em um cartão diário ou usando um novo lenço de um reservatório contato para cada assoada e possivelmente coletando os lenços usados em um saco plástico para pesagem foi usada na rinite infecciosa aguda (403) e na “rinite autonômica (anteriormente denominada vasomotora)” (404).

A validação dos estudos de correlação entre medições “objetivas” de descarga (coletando e medindo a quantidade ou peso da secreção nasal como goras, através de sucção ou usando tiras de papel higroscópicas, etc.) e pontuação subjetiva da descarga nasal ou gotejamento pós-nasal não foi realizada.

6-1-3-3 Anormalidades do olfato

Oscilações no olfato estão associadas à rinossinusite crônica. Isto pode ser devido à obstrução pela mucosa do nicho olfativo (perda condutiva) e/ou alteração degenerativa na mucosa olfativa devido ao distúrbio ou seu tratamento, por exemplo, cirurgia nasal repetida.

A pontuação subjetiva do olfato é um método de avaliação comumente usado. Ao validar cenários clínicos, as pontuações subjetivas se correlacionam significativamente aos testes qualitativos e ao limite olfativo objetivo na população normal, rinossinusite e outras condições de doença (405-408) bem como a diversos estudos clínicos relacionados a outras doenças além da rinossinusite (Nível da evidência Ib).

6-1-3-4 Pressão e dor facial

Descobriu-se que a dor dentária ou facial, especialmente unilateral, predizia a sinusite maxilar aguda com retenção de fluido em pacientes com uma suspeita de infecção, quando validada por aspiração antral maxilar (384) ou radiografias do seio paranasal (409). A importância da dor facial como um sinal cardinal da rinossinusite crônica também foi examinada (410) onde os sintomas são mais difusos e oscilam conferindo a correlação clínica das pontuações de pressão e dor facial contra avaliações objetivas não convincentes. A correlação insatisfatória entre a localização da dor facial e a patologia por CT do seio paranasal afetado em pacientes com suposta infecção, aguda e crônica, foi relatada (411). Entretanto, estudos de qualidade de vida específicos da doença rinossinusite também incluem parâmetros relacionados à dor facial, que foram validados (393).

6-1-3-5 Classificação geral da gravidade da rinossinusite

A classificação geral da gravidade da rinossinusite pode ser objetiva como tal ou através de pontuações totais dos sintomas, que são pontuações somadas das pontuações individuais dos sintomas. Estas são comumente usadas, mas de acordo com um antigo estudo de validação para mediação da gravidade da rinite, as pontuações indicando o curso dos sintomas individuais não devem ser combinadas em uma pontuação somada, ao invés disso a classificação geral da condição pelo paciente deve ser usada (412). Os métodos de QoL produziram questionários validados que medem o impacto dos sintomas gerais da rinossinusite na vida diária (389).

6-1-3-6 Pesquisa de Sinusite Crônica (CSS)

Este é um acompanhamento dos resultados específicos da sinusite com base na duração de 6 itens que apresenta seções sistêmicas e com base na medicação (413). Em comum com os outros questionários, este é melhor na determinação do impacto relativo da rinossinusite crônica em comparação com outras doenças do que como uma medição da melhora após uma intervenção terapêutica, mas pode ser uma ferramenta útil (390, 414) [Nível da evidência IIb].

Os experimentos objetivos para diferenciar grupos de pacientes de acordo com a etiologia ou gravidade da sinusite têm sido realizados utilizando estímulo nasal com histamina ou metacolina (415, 416) que testa a hiperreatividade da mucosa. Os testes podem diferenciar subpopulações com significância estatística, mas devido a uma considerável sobreposição de resultados, estes testes não atingiram a posição equivalente nas avaliações de gravidade da rinite conforme os testes bronquiais equivalentes, isto é, no diagnóstico da asma. A classificação das descobertas da CT, de estrutura e mucosa, também não reflete a gravidade do sintoma da rinosinusite (417).

A validação da pontuação de classificação geral clássica para rinosinusite em face dos critérios objetivos é insuficiente, mas as avaliações da qualidade de vida destes critérios foram validadas.

6-2 Exame

6-2-1 Rinoscopia anterior

Somente a rinoscopia anterior é inadequada, mas permanece o primeiro passo no exame de um paciente com estas doenças.

6-2-2 Endoscopia

Esta pode ser realizada com ou sem a descongestão e as pontuações semi-quantitativas (386) para pólipos, edema, descarga, formação de crosta e cicatrização (pós-operatório) podem ser obtidas (Tabela 1). Esta possuem uma alta concordância inter-avaliador (418). Diversos sistemas de investigação para pólipos foram propostos (417, 419, 420).

Johansson demonstrou boa correlação entre o sistema de pontuação 0-3 e seu próprio sistema no qual eles estimaram a projeção da porcentagem dos pólipos a partir da parede lateral e a porcentagem do volume da cavidade nasal ocupado pelos pólipos. Entretanto, eles não encontraram uma correção entre o tamanho dos pólipos e os sintomas. (Nível III).

Tabela 6-1. Pontuações de aparência endoscópica

<i>Característica</i>	<i>Linha de base</i>	<i>3 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>1 ano</i>	<i>2 anos</i>
Pólipo, esquerdo (0,1,2,3)					
Pólipo, direito (0,1,2,3)					
Edema, esquerdo (0,1,2,)					
Edema, direito (0,1,2,)					
Descarga, esquerda (0,1,2)					
Descarga, direita (0,1,2)					
Pontuações pós-operatórias a serem usadas somente para a avaliação do resultado Cicatrização, esquerda (0,1,2)					
Cicatrização, direita (0,1,2)					
Formação de crosta, esquerda (0,1,2)					
Formação de crosta, direita (0,1,2)					
Total de pontos					

0-Ausência de pólipos;
 1-pólipos somente no meato médio;
 2-pólipos além do meato médio, mas não bloqueando o nariz completamente;
 3-pólipos obstruindo o nariz completamente.
 Edema: 0-ausente; 1-leve; 2-grave.
 Descarga: 0-ausência de descarga; 1-descarga fina, clara; 2-descarga grossa, purulenta.
 Cicatrização: 0-ausente; 1-leve; 2-grave.
 Formação de crosta: 0-ausente; 1-leve; 2-grave. (386, 421)

6-2-3 Bacteriologia, biópsia e citologia nasal

No geral, a citologia não provou ser uma ferramenta útil no diagnóstico da rinossinusite embora uma biópsia possa ser indicada para excluir conclusões mais ameaçadoras e graves, tais como neoplasia e vasculite.

Diversos estudos de microbiologia (422-426) [Nível da evidência IIb] apresentaram uma correlação razoável entre as espécimes obtidas do meato médio sob controle endoscópico e punção de prova levando à possibilidade de confirmação microbiológica do patógenos e sua resposta à terapia (Tabela 6-2). Uma meta-análise demonstrou uma precisão de 87% com um nível de confiança final inferior de 81,3% para a cultura do meato médio conduzida endoscopicamente quando comparada com as punções do seio maxilar na infecção aguda do seio maxilar (427).

Tabela 6-2. Bacteriologia da Rinossinusite; Correlação do meato médio versus seio maxilar

Autor	Nº de amostras	Tipo de rinossinusite	Técnica	Concordância
Gold & Tami, 1997 (423)	21	Crônica	Punção endoscópica (MM) v aspiração maxilar durante ESS	85,7%
Klossek et al, 1998 (422)	65	Crônica	Swab endoscópico (MM) v aspiração maxilar durante ESS	73,8%
Vogan et al, 2000 (424)	16	Aguda	Swab endoscópico (MM) v punção do seio maxilar	93%
Casiano et al, 2001 (425)	29	Aguda (Terapia Intensiva)	Cultura do tecido endoscópico (MM) v punção do seio maxilar	60%
Talbot et al, 2001 (428)	46	Aguda	Swab endoscópico (MM) v punção do seio maxilar	90,6%
Joniau et al, 2005	26	Aguda	Swab endoscópico (MM) v punção do seio maxilar	88,5%

MM: meato médio; ESS: cirurgia do seio endoscópico

6-2-4 Formação de imagem

O raio-X normal do seio é insensível e de utilidade limitada para o diagnóstico de rinossinusite devido ao número resultados positivos e negativos falsos (429-431). Não obstante, ele pode ser útil para prover sinusite aguda em estudos.

Ultra-som do seio

O raio-X normal do seio é insensível e de utilidade limitada para o diagnóstico de rinossinusite devido ao número resultados positivos e negativos falsos. Os resultados em mãos bem treinadas são comparáveis ao raio-X (31, 432)

No diagnóstico de rinossinusite polipose crônica, o uso do ultra-som não foi recomendado em um estudo por Vento et al. (1999). Neste estudo, um ultra-som do seio maxilar foi comparado com imagens de CT em 40 pacientes com rinossinusite poliposa. O número de descobertas falso positivas e negativas foi significativa. Os resultados também demonstraram que somente em 50% dos casos os resultados obtidos pelos dois investigadores eram idênticos (Nível Iib).

Transiluminação foi defendida nos anos 70 como uma modalidade de triagem eficaz e barata para a patologia dos seios (433). A intensidade e a não especificidade tornou-a insegura para o diagnóstico da rinossinusite (Otten, 1989 #2682).

A varredura por CT é a modalidade de escolha de formação de imagem confirmando a extensão da patologia e a anatomia. Entretanto, não deve ser considerada como o primeiro passo no diagnóstico da condição, mas certifica o histórico e exame endoscópico após a falha da terapia médica. A demonstração da anatomia sinusal complexa foi considerada como pelo menos tão importante como a confirmação da alteração inflamatória (434-436). Diferenças consideráveis éticas bem como individuais podem ser encontradas (437). Diversos protocolos foram descritos e recentemente concentrou-se o interesse no fornecimento de uma definição enquanto diminuía a dose de radiação (438).

A MRI não é a modalidade de formação de imagem primária na rinossinusite crônica e é geralmente reservada em combinação com a CT para a investigação de condições mais sérias de neoplasia.

Uma variação de sistemas de investigação com base na varredura por CT foi descrita usando os estágios 0-4 e de complexidade variável (82, 417, 439-443).

O sistema de Lund-Mackay conta com uma pontuação de 0-2 dependente da opacificação ausente, parcial ou completa de cada sistema sinusal e do complexo ostiomeatal, derivando uma pontuação máxima de 12 por lado (Tabela 3) (417).

Tabela 6-3. Sistema de pontuação de CT (417)

<i>Sistema Sinusal</i>	<i>Esquerdo</i>	<i>Direito</i>
Maxilar (0,1,2)		
Etmóide anterior (0,1,2)		
Etmóide posterior (0,1,2)		
Esfenóide (0,1,2)		
Frontal (0,1,2)		
Complexo ostiomeatal (0 ou 2 somente)*		
Total de pontos		

0-nenhuma anormalidade; 1-opacificação parcial; 2-opacificação total.

*0-não obstruído; 2-obstruído

Isto foi validado em diversos estudos (444) [Nível da evidência Iib] e foi adotado pelo Comitê de Força Tarefa de Rinossinusite da Academia Americana de Cirurgia de Otolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço em 1996 (3). As pontuações de CT e endoscopia correlacionam bem (445), mas a correlação entre as descobertas da CT e as pontuações de sintomas foi, no geral, insatisfatória e não é uma boa indicação do resultado (116, 446, 447) [Nível da evidência Iib]. Entretanto, Wabnitz e colegas descobriram uma correlação entre a VAS e a pontuação da CT embora não entre a pontuação da CT e a QoL conforme medida com a Pontuação de Sinusite Crônica (448). Bhattacharyya comparou três sistemas de estadiamento com o Inventário de Sintoma da Rinossinusite (449) e descobriu que a pontuação de Lund está melhor relacionada com as pontuações nasais, mas o grau de correlação permanece baixo.

Deve-se observar que as anormalidades incidentais são encontradas na varredura de até um quinto da população 'normal' (86). Uma pontuação média de LM de 4,26 em adultos (450) e 2,81 em crianças (451) foi relatada. Além disso, por razões éticas, uma varredura por CT é geralmente realizada somente no pós-operatório quando existem problemas persistentes e, portanto, um estadiamento ou pontuação por CT somente pode ser considerado como um critério de inclusão para estudos e não como uma avaliação do resultado.

6-2-5 Função mucociliar

6-2-5-1 Clearance Nasomucociliar

O uso de sacarina, corante ou particular reativas para mediar o tempo do trânsito mucociliar está disponível por aproximadamente trinta anos (452-454). Isto permite, caso esteja alterado, reconhecer as alterações iniciais da homeostase rinosinusal. Embora seja uma medida imperfeita, possui a vantagem de considerar todo o sistema mucociliar e é útil se normal (< 35 minutos). Entretanto, se estiver prolongado, não distingue entre as causas primárias ou secundárias da disfunção ciliar.

6-2-5-2 Frequência do batimento ciliar

As medições específicas da atividade ciliar usando um microscópio de fase de contato com célula fotométrica (455, 456) têm sido usadas em diversos estudos para avaliar o sucesso terapêutico (457, 458) [Nível da evidência Iib]. A variação normal a partir do turbinado inferior é superior a 8 Hz, mas estas técnicas estão disponíveis em somente alguns centros. O padrão de ouro final da função ciliar envolve técnicas de cultura por 6 semanas (459).

6-2-5-3 Microscopia de elétron

Pode ser usada para confirmar a presença de distúrbios específicos dos cílios herdados como na discinesia ciliar primária.

6-2-5-4 Óxido nítrico

Este metabólito encontrado no trato respiratório superior e inferior é um indicador

sensível da presença de inflamação ou disfunção ciliar, sendo alto com inflamação e baixo na discinesia ciliar. Exige pouca cooperação do paciente e é rápido e fácil de realizar usando quimiluminescência, mas a disponibilidade do equipamento de medição no momento limita o seu uso. A maioria do óxido nítrico é produzida nos seios (tórax < 20 ppb, nariz 400-900 ppb, seios 20-25 ppm) usando um analisador de gás óxido nítrico LR 2000 Logan Sinclair (os valores podem variar com diferentes máquinas). Menos que 100ppb do trato respiratório superior e <10ppb do superior seria uma suspeita grande de PCD. Entretanto, enquanto níveis muito baixos no nariz podem indicar discinesia ciliar primária, eles também podem ser devido a uma obstrução significativa do seio, por exemplo, polipose nasal grave. De forma inversa, os níveis elevados sugerem inflamação nasal, mas patência ostiomeatal (460) [Nível da evidência IIb]. Pode ser potencialmente usado como uma medição do resultado após a terapia (461) [Nível da evidência IIa]. Entretanto, alguns resultados contraditórios sobre o papel do nNO na inflamação nasal foram recentemente avaliados(278).

6-2-6 Avaliação da via aérea nasal

6-2-6-1 Pico do fluxo inspiratório nasal

Este teste barato, rápido e fácil é uma estimativa útil do fluxo aéreo que pode ser realizado em casa bem como no hospital. Entretanto, ele mede os dois lados ao mesmo tempo e apresenta um pequeno papel direto na avaliação da rinosinusite crônica. Ele pode ser usado para avaliar a redução geral na polipose nasal e compara-se bem com a rinomanometria (462, 463)[Nível da evidência IIb]. Os dados normativos agora estão disponíveis em uma população caucasiana adulta (464). O pico do fluxo expiratório é geralmente menos usado uma vez que o muco é expedido na máscara e a técnica pode ser associada com a disfunção eustaquiana.

Existe uma relação entre o NIPF e o fluxo expiratório pulmonar oral (PEF) na qual quanto maior o valor do PEF, maior o valor do NIPF (Ottaviano et al, Rinologia, mas não publicado ainda)

6-2-6-2 Rinomanometria (posterior e anterior ativa)

A medição da resistência do fluxo aéreo nasal através da avaliação do fluxo nasal em uma pressão constante é novamente de utilidade limitada na rinosinusite crônica e polipose nasal, mas pode ser útil na confirmação de que melhorias na congestão nasal são o resultado da redução da inflamação no meato médio do que da obstrução mecânica (457) [Nível da evidência IIb].

6-2-6-3 Rinometria acústica

A distorção de uma onda sonora pela topografia nasal permite a qualificação da área em pontos fixos no nariz a partir do qual o volume pode ser derivado. Ela pode ser usada para demonstrar alterações sutis, como um resultado de intervenção médica e cirúrgica (461, 463, 465, 466)[Níveis da evidência IIa,IIb,III].

6-2-6-4 Rinostereometria

Esta também mede alterações sutis no inchaço da mucosa, principalmente nos turbinados inferiores (467, 468) [Nível IIb] e é, portanto, não diretamente aplicável à avaliação da rinossinusite crônica e da polipose nasal.

6-2-7 Olfato

6-2-7-1 Teste de Limiar

A estimativa dos limiares do olfato através da apresentação de diluições seriadas de odorantes puros, tais como pm carbinol tem sido usada em diversos estudos (458, 465, 469-471)[Níveis da evidência IIb, III].

6-2-7-2 Outros testes quantitativos de olfato

Testes do arranhão e inalação usando patches impregnados com odorantes microencapsulados estão disponíveis (472) e têm sido utilizados em estudos de rinossinusite crônica e polipose nasal (463). Um teste de triagem bruto, o teste de Disquete de Olfato de Zurique também pode ser usado e tem a vantagem da representação ilustrada dos itens (473, 474). Também em uma condição nacional, o Teste de Olfato de Barcelona foi desenvolvido, composto por 24 odorantes e tem sido comparado com o Teste de Disquete de Olfato de Zurique (408). Testes mais complexos (475) por exemplo, ‘Sniff ‘n’ sticks’ [Aspirar e fixar] que limitam sua utilização ao cenário das pesquisas. Um teste combinador de identificação e detecção do supralimiar foi aconselhado como uma ferramenta de cultura cruzada na população europeia, os resultados são apresentados no anexo (476) [Nível da evidência III].

Fontes de alguns testes de olfato comercialmente disponíveis e validados também são mencionadas no anexo.

6-2-8 Provoações com aspirina

Estabelecer um diagnóstico de hipersensibilidade à aspirina é importante uma vez que oferece ao paciente uma extensa lista de drogas comuns que não devem ser tomadas devido ao risco de uma reação grave. Isto diagnostica um tipo especial de asma e doença sinonasal e permite a escolha de uma terapia específica, isto é, dessensibilização à aspirina.

O teste de provocação com aspirina oral foi introduzido na prática clínica no início dos anos 70 (477). Nos anos seguintes, ele foi validado e usado com maior frequência (478-480). Um teste de inalação foi introduzido em 1977 (Bianco S, Robushi M, Patrigni G. Aspirin induced tolerance in aspirin-induced asthma detected by a new challenge tests. J Med Sci 1977; 5: 129-130 (5). Esta provocação é mais segura e rápida de ser realizada do que a oral, embora menos sensível. (481-483). Ao contrário da provocação oral, ela não produz reações sistêmicas. O teste de provocação nasal foi empregado no final dos anos 80 (484, 485). Ele é recomendado especialmente para pacientes com sintomas predominantemente nasais e para aqueles que os testes oral ou inalado são contraindicados devido à gravidade da asma. A aspirina-lisina, a única forma realmente solúvel da aspirina deve ser usada para as duas rotas respiratórias. Os procedimentos de teste

foram recentemente revisados em detalhes diretrizes EAACI/GA2LEN: testes de provocação com aspirina para o diagnóstico de hipersensibilidade a aspirina. JACI 2007 apresentado E. Nizankowska-Mogilnicka, G. Bochenek, L. Mastalerz, B. Dahlén, S-E. Dahlén, C. Picado, G. Scadding, M. Kowalski, M. Świerczyńska, M. Setkiewicz, J. Ring, K. Brockow, C. Bachert, S. Wöhr, A. Szczeklik. A sensibilidade e especificidade dos testes são demonstradas na Tabela

Tabela Diagnóstico da sensibilidade à aspirina

Histórico ±	Sensibilidade à provocação (%)	Especificidade (%)
Oral	77	93
Bronquial	77	93
Nasal	73	94

6-2-9 Avaliações laboratoriais – proteína C-reativa (CRP)

Conhecida desde 1930, a proteína C-reativa é parte das proteínas de resposta da fase aguda. Suas principais propriedades são a meia-vida curta (6-8 h), resposta rápida (dentro de 6 horas) e altos níveis (x500 normal) após a lesão. Ela ativa o caminho complementar clássico, levando à opsonização bacteriana. Estudos demonstraram que o valor da CRP é útil no diagnóstico de infecções bacterianas (486). Entretanto, entre pacientes com suspeita de doença infecciosa, os níveis de CRP até 100 mg/l são compatíveis com todos os tipos de infecção (bacteriana, viral, fúngica e protozoária) (487).

Medições sequenciais da CRP terão um maior valor diagnóstico do que uma única medição e as alterações dos valores de CRP geralmente refletem o curso clínico. Quando usado na prática geral, o valor diagnóstico da CRP é alto em adultos com pneumonia, sinusite e tonsilite. A medição da CRP é um importante teste diagnóstico, mas a análise não deve ser sozinha, deve ser avaliada junto com o histórico do paciente e os exames clínicos (488).

A CRP é mais usada com segurança para a exclusão de infecção bacteriana: dois valores menores que 10 mg/l e 8-12 horas de diferença podem ser obtidos para excluir infecção bacteriana. (487).

6-3 Qualidade de Vida

Durante a última década, prestou-se mais atenção não somente aos sintomas, mas também à qualidade de vida (QoL) dos pacientes (QoL) (390) ou mais exatamente à qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). Os questionários de QoL podem

oferecer avaliação da saúde geral (genérica) ou específica à doença. Entretanto, é de interesse que a gravidade das descobertas ou sintomas nasais não estejam sempre correlacionadas às escalas de QoL (448, 489). [Nível da evidência IIb].

6-3-1 Instrumentos de estado geral (genérico) de saúde

As medições gerais (genéricas) permitem a comparação dos pacientes sofrendo de rinossinusite crônica com outros grupos de pacientes. Destes, o Formulário Abreviado de Estudo de Desfechos Médicos 36 (SF36) (391) é sem dúvida o mais amplamente usado e bem validado e tem sido usado no pré- e pós-operatório da rinossinusite clínica. (461, 490) [Nível da evidência IIa,IIb]. Ele inclui oito domínios: funcionamento físico, desempenho físico, dor física, saúde geral, vitalidade, funcionamento social, desempenho emocional e saúde mental. Várias outras medições genéricas também estão disponíveis (392). Por exemplo, EuroQOL, Formulário Abreviado 12 e Escala de Qualidade do Bem Estar foram usados nos estudos de sinusite (491).

O Inventário de Benefício de Glasgow tem sido usado para a rinossinusite crônica e seu tratamento (492).

6-3-2 Instrumentos de estado de saúde específico da doença (Anexos)

Diversos questionários específicos da doença para avaliação da qualidade de vida na rinossinusite crônica foram publicados. Nestes questionários, sintomas específicos para a rinossinusite estão incluídos. Tais áreas incluem dor de cabeça, dor ou pressão facial, descarga nasal ou gotejamento pós-nasal e congestão nasal.

6-3-2-1 Medição do desfecho da rinossinusite (RSOM) e Teste do Desfecho Sinonasal 20

RSOM contém 31 itens classificados em 7 domínios e leva aproximadamente 20 minutos para ser preenchido (493). RSOM permite a medição da gravidade dos sintomas e a importância para o paciente. As escalas de gravidade e importância, entretanto, torna o questionário, de certa forma, difícil para ser preenchido pelo paciente (494) RSOM-31 tem sido usado em estudos médicos (495).

Um instrumento modificado denominado Teste de Desfecho Sinonasal 20 (SNOT 20) é validado e fácil de usar (393). Ele tem sido usado em diversos estudos, médicos e cirúrgicos (461, 496) [Níveis da evidência Ib, IIb]. Entretanto, a falta do SNOT-20 é que ele não contém questões sobre a obstrução nasal e a perda do olfato e paladar. Estas questões estão incluídas no questionário SNOT-22 não validado. Este teste foi o primeiro desfecho na maior auditoria até agora da cirurgia para rinossinusite crônica e polipose nasal (446).

O Teste de Desfecho Sinonasal 16 (SNOT 16) também é um instrumento específico de saúde relacionado à qualidade de vida (497) como é o Questionário de Avaliação Sinonasal de 11 pontos (SNAQ-11) (498).

6-3-2-2 Índice de Incapacidade da Rinossinusite (RSDI)

Neste questionário de 30 itens, pede-se ao paciente que relate os sintomas nasais e sinusais para especificar as limitações no funcionamento diário (389, 499). Ele é similar ao RSOM 31 nos tipos de questões que ele contém. Ele pode ser completado de forma fácil e rápida, mas não permite que o paciente indique seus sintomas mais importantes. Entretanto, possui certas questões gerais similares ao SF-36.

6-3-2-3 Questionário Específico do Tipo de Rinossinusite Crônica

Este teste contém três formulários. O Formulário 1 coleta dados sobre os sintomas nasais e sinusais antes do tratamento, o Formulário 2 coleta dados sobre a classificação clínica da doença sinusal e o Formulário 3 dados sobre os sintomas nasais e sinusais após a cirurgia sinusal. Hoffman et al usou este teste em combinação com um SF-36 para analisar os desfechos do paciente após a administração cirúrgica da rinossinusite crônica embora ele leve muito tempo para ser preenchido (500).

6-3-2-4 Questionário de qualidade de vida com rinoconjuntivite (RQLQ)

Este é um questionário bem validado, mas concentra-se especialmente na alergia e não é validado na rinossinusite aguda e crônica e polipose nasal (501).

Uma nova versão padronizada do RQLQ(S) também está disponível e tem sido usada, por exemplo, em um estudo de lavagem nasal na rinossinusite crônica (502).

6-3-2-5 Índice de Utilidade do Sintoma da Rinite (RSUI)

Este índice consiste em dez perguntas sobre a gravidade e frequência de um nariz obstruído ou bloqueado, nariz escorrendo, espirro, coceira, olhos úmidos e nariz ou garganta coçando. O RSUI é desenhado para estudos de relação custo-benefício. A reprodutibilidade de duas semanas do RSUI foi fraca, provavelmente refletindo a variabilidade diária da rinite (503).

6-3-2-6 SN-5

SN-5 é um instrumento de HRQoL que pode ser usado para medir a QoL da criança em relação aos sintomas sinonasais crônicos (504, 505). Os domínios do SN-5 são a infecção sinusal, obstrução nasal, sintomas de alergia, angústia emocional e limitações de atividade. As informações para o questionário são dadas pela pessoa que cuida da criança.

6-3-3 Resultados

6-3-3-1 Questionários gerais (genéricos)

Em três pesquisas SF-36 genéricas, as pontuações dos pacientes com rinossinusite crônica foram comparados com aquelas de uma população saudável. Os resultados demonstraram diferenças estatisticamente significativas em sete dos oito domínios (506-508). Dois estudos relataram que os pacientes com rinossinusite crônica apresentam maior dor física e pior funcionamento social do que, por exemplo, pacientes com doença

pulmonar obstrutiva, insuficiência cardíaca congestiva, diabetes ou dor nas costas (51, 506)

Um efeito do tratamento cirúrgico foi estudado com questionários genéricos no pré-operatório e geralmente 3, 6 ou 12 meses após a cirurgia (438, 508). Após a cirurgia sinusal endoscópica, o questionário SF-36 demonstrou um retorno à normalidade em todos os oito domínios seis meses após a cirurgia, que foi mantido em doze meses (490). Em um estudo por Gliklich e Metson após a cirurgia sinusal, melhoras significativas foram encontradas na redução dos sintomas e necessidade de medicações (414). Melhorias significativas no estado de saúde geral foram observadas em seis das oito categorias, e a maioria alcançou níveis quase normativos. O tratamento com esteróide oral também apresentou um efeito similar no HRQoL como a cirurgia conforme medido pelo SF-36 (508).

Radenne et al. estudou a QoL dos pacientes com polipose nasal usando um questionário SF-36 genérico (489). A polipose prejudicou a QoL mais do que, por exemplo, a rinite perene. O tratamento melhorou significativamente os sintomas e a QoL dos pacientes com polipose. A cirurgia FESS nos pacientes asmáticos com polipose nasal maciça melhorou a respiração nasal e a QoL, e também o uso de medicamentos para asma foi significativamente reduzido (509).

6-3-3-2 Questionários específicos da doença

Um questionário específico da doença parece ser mais sensível do que um questionário geral no acompanhamento de pacientes após a cirurgia do seio etmóide (413). 76% dos pacientes relataram alívio dos sintomas pelo menos em dois dos domínios estudados após a cirurgia FESS (388).

As pontuações médias um ano após a cirurgia endoscópica do seio frontal demonstraram uma melhora significativa nos sintomas de dor, congestão e drenagem conforme medido pela Pesquisa de Sinusite Crônica. A medicação usada também foi reduzida significativamente (510).

Apesar das similaridades nas medições objetivas da doença, pacientes do sexo feminino relataram pontuações de QoL significativamente piores antes e depois da cirurgia FESS conforme medido com o questionário RSDI (511).

O questionário RSOM foi usado em um estudo onde o efeito de 50 mg de prednisolona ou placebo diariamente por 14 foi comparado (495). Melhora significativa foi observada na pontuação total de RSOM com os tratamentos ativo e com placebo (53% vs. 21%). Entretanto, o subconjunto de pontuações de RSOM nasais específicas (6 parâmetros) demonstrou melhora significativa somente no grupo recebendo prednisolona.

Em um recente estudo randomizado de pacientes com rinosinusite crônica/ polipose nasal, o tratamento foi cirurgia sinusal endoscópica ou três meses de antibiótico macrolídeo tal como eritromicina (461). Os pacientes foram acompanhados em até 3, 6, 9 e 12 meses com uma variedade de parâmetros incluindo pontuações análogas visuais dos

sintomas nasais, SNOT 20, SF-36, medições de óxido nítrico do ar expirado do trato respiratório superior e inferior, rinometria acústica, teste de clearance de sacarina e endoscopia nasal. Noventa pacientes foram randomizados, com 45 em cada braço e no final de um ano, 38 estavam disponíveis para análise no braço médico e 40 no braço cirúrgico. O estudo demonstrou que ocorreu melhora em todos os parâmetros subjetivos e objetivos ($p < 0,01$), mas não havia diferença entre os grupos médicos e cirúrgicos, exceto que o volume nasal total conforme medido pela rinometria acústica era maior no grupo cirúrgico. Este estudo demonstra a utilidade da medição objetiva na confirmação das impressões subjetivas (Nível da evidência 1b).

Em um estudo de coorte prospectivo, multicêntrico de 3128 adultos sendo submetidos à cirurgia de rinossinusite crônica/ polipose nasal, a qualidade de vida relacionada à saúde foi comparada 12 e 36 meses após a cirurgia usando um questionário SNOT-22. Esta é uma modificação não validada do SNOT-20 através da adição de duas questões sobre o bloqueio nasal e o paladar e olfato e foi útil para demonstrar melhora significativa após a cirurgia que não modificou entre os 12 e 36 meses (446). Entretanto, não foi possível com esta medição de desfecho demonstrar a vantagem do clearance estendido do seio para polipectomia “simples”.

Hoje em dia, existem diversos questionários de HRQoL genéricos e específicos da doença disponíveis para estudos de rinossinusite. Entretanto, a maioria dos questionários ainda não foi validada. A medição da QoL é uma ferramenta bastante nova na avaliação do impacto da doença e a eficácia do tratamento. Nos estudos de rinossinusite, quando o efeito do tratamento médico ou da cirurgia foram validados, a QoL foi considerada como sendo uma importante medição do desfecho distinta dos parâmetros clássicos de sintomas de rinossinusite. Em diversos estudos, a rinossinusite crônica demonstrou prejudicar significativamente a QoL [Nível Ib] (393, 504, 506, 512, 513) e isto também demonstrou melhorar significativamente com o tratamento [Nível Iib] (388, 414, 505, 508, 514, 515).

7 Administração

7-1 Tratamento da rinosinusite com corticosteróides

A introdução de glucocorticóides administrados topicamente melhorou o tratamento da doença inflamatória da via aérea superior (rinite, pólipos nasais) e inferior (asma). A eficácia clínica dos glucocorticóides pode depender em parte da sua capacidade de reduzir a infiltração eosinofílica da via prevenindo sua ativação e viabilidade aumentada. Os glucocorticóides tópicos e sistêmicos podem afetar a função do eosinófilo reduzindo diretamente a ativação e viabilidade do eosinófilo (312, 516-518) ou reduzindo indiretamente a secreção da citocina quimiotática pela mucosa nasal e células epiteliais do pólipo (313, 519-521). A potência destes efeitos é mais baixa nos pólipos nasais do que na mucosa nasal sugerindo uma resistência inflamatória induzida ao tratamento com esteróide na rinosinusite crônica / polipose nasal (518, Mullol, 2000 #5104).

A ação biológica dos glucocorticóides é mediada através da ativação dos receptores de glucocorticóides (GR) intracelulares (522), expresso em diversos tecidos e células (523). Duas isoformas humanas do GR foram identificadas, GR α e GR β , que se originam do mesmo gene a partir de encaixe alternativo do transcrito primário do GR (524). Mediante a ligação hormonal, o GR α aumenta a transcrição do gene antiinflamatório ou suprime a transcrição do gene pró-inflamatório, e exerce a maioria dos efeitos antiinflamatórios dos glucocorticóides através das interações de proteína-proteína entre o GR e os fatores de transcrição, tais como AP-1 e NF- κ B. A isoforma GR β não liga os esteróides, mas pode interferir com a função da GR α . Pode haver diversos mecanismos responsáveis pela resistência dos efeitos antiinflamatório dos glucocorticóides, incluindo a superexpressão da GR β ou uma subexpressão da GR α . A expressão aumentada da GR β foi relatada em pacientes com pólipos nasais (525, 526) enquanto a regulação de forma ascendente dos níveis de GR α após o tratamento com glucocorticóides (527, 528) também foi postulada como sendo uma das possíveis explicações para o fenômeno secundário de resistência ao glucocorticóide.

O efeito antiinflamatório dos glucocorticóides poderia, teoricamente, ser esperado tanto na rinosinusite não-alérgica (isto é, infecciosa) como na rinosinusite alérgica. Desta forma, a eosinofilia do tecido também é observada na RS crônica (227).

Indicações potenciais para os corticosteróides na rinosinusite:

- Rinosinusite aguda;
- Tratamento profilático da rinosinusite aguda recorrente;
- Esteróide oral na rinosinusite aguda.
- Rinosinusite crônica sem NP;
- Rinosinusite crônica com NP;
- Tratamento pós-operatório da rinosinusite crônica para prevenir a recaída de NP;
- Esteróides orais na rinosinusite crônica com NP;

7-1-1 Rinossinusite aguda

A maioria dos estudos sobre corticosteróides na rinossinusite aguda determina o efeito dos corticosteróides locais como terapia adjunta aos antibióticos. Muito recentemente, um estudo foi publicado no qual o tratamento com corticosteróide local como monoterapia é comparado com antibióticos.

7-1-1-1 Corticosteróide local como monoterapia na rinossinusite aguda

Recentemente, o Furoato de Mometasona (MF) foi usado e comparado com a amoxicilina e placebo na rinossinusite aguda (529). MF 200ug duas vezes ao dia foi significativamente superior ao placebo e a amoxicilina na melhora da pontuação de sintomas. Usado uma vez ao dia, o MF também foi superior ao placebo, mas não à amoxicilina. Este estudo randomizado foi feito de forma duplo-cega, duplo-placebo (double-dummy) em 981 indivíduos. Este é o primeiro estudo a demonstrar que esteróides locais quando usados duas vezes ao dia são eficazes na rinossinusite aguda como monoterapia e mais eficazes do que a amoxicilina.

7-1-1-2 Corticosteróide local como terapia adjunta na rinossinusite aguda

Qvarnberg et al (530) mediu o efeito clínico da budesonida (BUD)/placebo como um complemento à eritromicina e lavagem sinusal em um estudo randomizado, duplo-cego em pacientes encaminhados para cirurgia sinusal devido à sinusite maxilar crônica ou aguda recorrente. Três meses de tratamento foram administrados em 20 indivíduos em 2 grupos, todos sem NP. O tratamento com BUD resultou em uma melhora significativa dos sintomas nasais, dor facial e sensibilidade. Nenhuma melhora significativa foi observada no espessamento da mucosa no raio-X. O desfecho clínico final não apresentou diferenças entre os grupos. Nenhum efeito colateral do tratamento foi observado. Não é possível neste estudo distinguir a rinossinusite crônica da aguda, mas todos os casos foram relatados como apresentado “episódios intermitentes de sinusite nos últimos dois anos”.

Em um estudo multicêntrico Meltzer et al (531) usou flunisolida como uma terapia adjunta à amoxicilina clavulanato potássio em pacientes com RS aguda ou crônica por três semanas e um adicional de quatro semanas de somente flunisolida. A pontuação geral para a avaliação global da eficácia foi maior nos pacientes tratados com flunisolida do que com placebo ($p=0,007$) após 3 semanas e após 4 semanas adicionais $p=0,08$. Nenhuma diferença foi observada no raio-X, mas as células inflamatórias foram significativamente reduzidas no grupo recebendo flunisolida em comparação com o grupo recebendo placebo.

Barlan et al (532) usou BUD como terapia adjunta à amoxicilina clavulanato potássio por três semanas em um estudo randomizado controlado por placebo em crianças com rinossinusite aguda. Melhorias na tosse e secreção nasal foram observadas no final da segunda semana de tratamento no grupo recebendo BUD, $p<0,05$ para ambos os sintomas em comparação com o placebo. No final da semana três, não havia diferenças entre os grupos.

Melzer et al (533) administrou furoato de mometasona (MF) 400 ug para 200 pacientes e placebo para 207 pacientes com RS aguda como terapia adjunta à amoxicilina/ clavulanato potássio por 21 dias. A pontuação total dos sintomas e as pontuações individuais dos sintomas como congestão, dor facial, dor de cabeça e rinorréia melhoraram significativamente, mas não o gotejamento pós-nasal no grupo recebendo MF. O efeito era mais óbvio após 16 dias de tratamento. Melhoria na CT foi observada no grupo recebendo CT, mas não estatisticamente significativa. Nenhum efeito colateral foi observado.

Em um estudo por Dolor et al (534), foram usados diariamente 200 ug FP como terapia adjunta por 3 semanas (a cefuroxima por 10 dias e xilometazolina por 3 dias) em um ensaio duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo (n=47 no grupo FP e 48 no grupo de controle) em pacientes com rinosinusite aguda. O tempo foi medido para o sucesso clínico. Após duas semanas, o sucesso foi observado em 73,9 e 93,5% no grupo de placebo e FP, respectivamente (p=0,009). O tempo para o sucesso clínico foi 9,5 e 6,0 dias, respectivamente (p=0,01)

Nayak et al (535) comparou MF 200 e 400 ug ao placebo em 325, 318 e 324 pacientes com RS aguda (sem NP) como terapia adjunta à amoxicilina/ clavulanato potássio por 21 dias de tratamento. A pontuação total de sintomas (TSS) melhorou a partir do dia 4 e no final do estudo (21 dias) nos dois grupos de MF em comparação com o placebo. A melhoria comparada com a situação antes do tratamento era 50 e 51% para os grupos recebendo MF e 44% no grupo recebendo placebo, p<0,017. As pontuações individuais de sintomas nasais, tais como congestão nasal, dor facial, rinorréia e gotejamento pós-nasal melhoraram nos dois grupos de MF em comparação com o placebo. A CT estava melhor, mas não de forma estatisticamente significativa nos grupos de MF em comparação com o placebo. Nenhum efeito colateral do tratamento foi observado.

Tabela 7-1: Tratamento com corticosteróides nasais na rinosinusite aguda

Estudo	Droga	Antibiótico	Número	Efeito	Raio-X
Qvarnberg, 1992 (530)	budesonida	Eritromicina	20	Efeito significativo nos sintomas nasais, dor facial e sensibilidade; o desfecho clínico final não variou	Espessamento da mucosa = nenhum efeito
Meltzer, 1993 (531)	flunisolida	amox/clav	180	Efeito significativo: pontuação geral para a avaliação global da eficácia foi maior no grupo com flunisolida	Nenhum efeito no raio-X
Barlan, 1997 (532)	Budesonida	amox/clav	89 (crianças)	Melhoria na tosse e secreção nasal observada no final da segunda semana de tratamento no grupo recebendo BUD	Não realizado
Meltzer, 2000 (533)	Furoato de mometasona	amox/clav	407	Efeito significativo na congestão, dor facial,	Nenhuma diferença

				dor de cabeça e rinorréia. Nenhum efeito significativo no gotejamento pós-nasal	estatística no desfecho da CT	
Dolor, (534)	2001	propionato de fluticasona	Cefuroxima axetil	95	Efeito significativo. Efeito medido como sucesso clínico dependendo do auto-julgamento os pacientes em relação à melhoria sintomática	Não realizado
Nayak, (535)	2002	Furoato de mometasona	amox/clav	967	Pontuação total de sintomas (TSS) foi melhorada (congestão nasal, dor facial, rinorréia e gotejamento pós-nasal)	Nenhuma diferença estatística no desfecho da CT
Meltzer, (529)	2005	Furoato de mometasona		981	Efeito significativo na pontuação total de sintomas, congestão nasal, dor facial, dor de cabeça sinusal significativamente superior ao placebo e amoxicilina	Não realizado

Todos estes estudos foram realizados em grupos de estudo onde os esteróides intranasais foram usados como um tratamento adicional aos antibióticos. Somente o estudo de Meltzer compara o corticosteróide local como monoterapia aos antibióticos. As descobertas por Meltzer et al (2005) são bastante interessantes, mas é possível argumentar que as referências objetivas da infecção bacteriana estavam faltando (aspirados sinusais para cultura) bem como CT ou raio-X. Deve haver um maior número de infecções virais, mas os resultados são mais a favor de uma atitude mais restrita aos antibióticos na rinosinusite aguda. O nível de evidência como monoterapia e como terapia adjunta aos antibióticos sistêmicos é I.

7-1-1-2 Corticosteróide oral como terapia adjunta na rinosinusite aguda

Gehanno et al (536) experimentou 8 mg de metilprednisolona três vezes ao dia por 5 dias como terapia adjunta ao tratamento de 10 dias com amoxicilina clavulanato de potássio em pacientes com RS aguda (critério: sintomas < 10 dias, dor craniofacial, descarga nasal purulenta com drenagem purulenta do meato médio, opacidades dos seios no raio-X ou varredura por CT) em um estudo controlado por placebo. Nenhuma diferença foi observada no desfecho terapêutico no dia 14 entre os grupos (n=417), mas no dia 4 havia uma redução significativa da dor de cabeça e da dor facial no grupo recebendo esteróide.

Em um estudo multicêntrico, Klossek et al (537) avaliou em um estudo duplo-cego, randomizado em grupos paralelos, a eficácia e tolerância à prednisona administrada por 3 dias em adição à cefpodoxima em pacientes adultos com rinosinusite bacteriana aguda (comprovada por cultura) com dor grave. As avaliações feitas durante os primeiros 3 dias

de tratamento demonstraram uma diferença estatisticamente significativa em favor do grupo recebendo prednisona em relação à dor, obstrução nasal e consumo de paracetamol. Não houve diferença entre os dois grupos após o final da antibioterapia. A tolerância medida durante o estudo foi comparável entre os dois grupos.

Tabela 7-2: Tratamento com corticosteróides orais na rinosinusite aguda

Gehanno, 2000 {Gehanno, 2000 #7651	8 mg metilprednisona TD	amoxicilina clavulanato	417	Redução significativa da dor de cabeça e dor facial	Nenhuma diferença estatística em 14 dias
Klossek, 2004 (537)	Prednisona oral	Cefpodoxima	289	Melhora na dor, obstrução nasal e consumo de paracetamol durante os 3 primeiros dias	Nenhuma diferença estatística no final do estudo

A dor é significativamente aliviada durante o tratamento com prednisona, mas após 10 dias com antibióticos não havia diferença entre os dois grupos. Nível de evidência para os esteróides como responsável pelo alívio da dor: I b, mas não há evidência para um desfecho mais positivo a longo prazo em comparação com o placebo.

7-1-2 Tratamento profilático de episódios recorrentes de rinosinusite aguda

Em um estudo por Puhakka et al (538) FP (200 µg quarto vezes ao dia) ou placebo foram usados por 6 dias em 199 pacientes com um resfriado agudo comum, 24-48 horas após o início dos sintomas para estudar os efeitos preventivos do FP no risco de desenvolvimento de rinosinusite aguda. A frequência da sinusite no dia 7 nos indivíduos positivos para rinovírus, com base no raio-X, era 18,4% e 34,9% no grupo de FP e placebo, respectivamente (p=0,07) indicando, assim, um efeito não significativo do FP.

Cook et al. randomizou, como uma continuação de um episódio agudo de rinosinusite, pacientes com pelo menos 2 episódios de rinosinusite nos últimos 6 meses ou pelo menos 3 episódios nos últimos 12 meses para um estudo duplo-cego, controlado por placebo com antibioterapia FP, 200 mcg diariamente. 227 indivíduos foram incluídos. Adicionalmente, cefuroxima axetil 250 mg duas vezes ao dia foi usada nos primeiros 20 dias. 39% apresentaram recaída no grupo recebendo placebo e 25% no grupo recebendo FP (p=0,016) durante o período de acompanhamento de sete semanas. O número médio de dias para a primeira recaída foi 97,5 e 116,6 respectivamente (p=0,011) (539).

Tabela 7-3. Tratamento com corticosteróides nasais na profilaxia da rinosinusite aguda

Estudo	Droga	Número	Tempo (semanas)	Efeito	Comentários
Puhakka, 1998 (538)	FP	199	1	N.S.	Resfriado comum
Cook, 2002 (539)	FP	227	7	Maior tempo para a primeira recaída. frequência reduzida da rinosinusite aguda	

Existe pouca evidência para um efeito profilático dos corticosteróides nasais para prevenir a recorrência de episódios de rinosinusite aguda.

7-1-3 Rinosinusite crônica sem pólipos nasais

7-1-3-1 Corticosteróide local para rinosinusite crônica sem pólipos nasais

Parikh et al (540) realizou um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com RS crônica em dois grupos com respectivamente 9 e 13 indivíduos (2 indivíduos em cada grupo com pólipos nasais) para testar o propionato de fluticasona por 16 semanas. Nenhuma melhora significativa foi observada, conforme medido pelas pontuações de sintoma, cartão diário, rinometria acústica ou endoscopia. Nenhum efeito colateral foi observado em ambos os grupos.

Em outro estudo duplo-cego, controlado por placebo com pacientes com RS crônica (sem NP) com alergia a ácaro da poeira doméstica e que foram recentemente operados, mas ainda apresentam sinais de RS crônica, 256 ug de budesonida (BUD) ou placebo foram gotejados no seio maxilar uma vez ao dia através de um cateter no seio por três semanas (541). Uma regressão de mais de 50% das pontuações totais de sintomas nasais foi observada em 11/13 no grupo recebendo BUD e 4/13 no grupo recebendo placebo. O efeito foi a mais longo prazo no grupo recebendo BUD, isto é, 2-12 meses em comparação com menos de 2 meses no grupo recebendo placebo (que havia experimentado um efeito durante o período com cateter). Uma redução significativa também foi observada no grupo recebendo BUD após três semanas de tratamento para CD-3, eosinófilos e células expressando IL-4 e IL-5.

Em um estudo por Cuenant et al (542), foi administrado pivalato de tixocortol como irrigação endonasal em combinação com neomicina por 11 dias em um [estudo] duplo-cego, controlado por placebo com pacientes com RS crônica. A patência ostial maxilar e a obstrução nasal melhoraram significativamente no grupo recebendo tixocortol em comparação com o placebo. Os pacientes com RS crônica sem alergia responderam melhor aos esteróides locais do que aqueles com alergia.

Sykes et al (543) observou 50 pacientes com RS mucopurulenta crônica e os dividiu em 3 grupos para tratamento local com sprays com dexametasona + tramazolina + neomicina/dexametasona + tramazolina/placebo 4 vezes diariamente e a avaliação foi realizada de forma duplo-cega. O tratamento nos dois grupos ativos foi mais eficaz do que no placebo (descarga, bloqueio e dor facial e raio-X), mas nenhuma diferença foi observada com a adição da neomicina à dexametasona.

Um ensaio recente multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado com 134 pacientes com CRS (excluindo pólipos nasais) tratados com budesonida tópica por 20 semanas demonstrou melhoria significativa em diversos parâmetros incluindo pontuação de sintomas e pico do fluxo inspiratório nasal (544). Entretanto, as avaliações de qualidade de vida não mudaram.

Tabela 7-2. Tratamento com corticosteróide nasal em rinosinusite crônica sem polipose nasal

Estudo	Droga	Número	Tempo	Sintomas	Outros efeitos
Parikh, 2001 (540)	Propionato de fluticasona	22	16 semanas	Não significativos	Rinometria acústica não significativa.
Lavigne, 2002 (541)	Budesonida intranasal	26	3 semanas	Pontuação total de sintomas com melhora significativa	Células T, eosinófilos, mRNA para IL-4 e IL-5 com melhora significativa
Cuenant, 1986 (542)	Irrigação com tixocortol	60	11 dias	Obstrução nasal com melhora significativa	Patência ostial maxilar com melhora significativa
Sykes, 1986(543)	Dexametasona + tramazolina	50	4 semanas	Descarga, obstrução e dor facial com melhora significativa	Raio-X comum e resistência das vias aéreas e clearance mucociliar com melhora significativa
Lund et al, 2004 (544)	Budesonida	134	20 semanas	Melhora significativa dos sintomas	Melhora significativa na via aérea usando PNIF

Existe alguma evidência para um efeito dos esteróides intranasais locais na RS crônica, especialmente com o gotejamento intramaxilar de esteróides. Nenhum efeito colateral foi observado, incluindo nenhum sinal de aumento da infecção com tratamento com corticosteróide intranasal.

7-1-3-2 Corticosteróide oral para rinosinusite crônica sem pólipos nasais

Não existem dados demonstrando a eficácia dos corticosteróides orais na rinosinusite crônica sem pólipos nasais.

7-1-4 Rinosinusite crônica com NP

Em estudos sobre o tratamento de NP, é conveniente observar separadamente o efeito dos sintomas da rinite associados com a polipose e o efeito sobre o tamanho dos pólipos nasais per se. Somente estudos controlados por placebo serão apresentados.

7-1-4-1 Corticosteróide local para rinosinusite crônica com pólipos nasais

Mygind et al (545) demonstrou que o dipropionato de beclometasona (BDP) 400ug diariamente por três semanas reduziu os sintomas nasais em 19 pacientes com NP em comparação com um grupo de controle de 16 pacientes tratados com aerossol placebo. A redução do tamanho do pólipo não variou neste estudo de tratamento curto.

Em outro estudo com BDP 400 ug diariamente por quatro semanas (duplo-cego, transversal com 9 e 11 indivíduos em cada grupo), Deuschl e Drettner (546) descobriram uma melhora significativa nos sintomas nasais de bloqueio e patência nasal conforme medidos com rinomanometria. Entretanto, não foi observada nenhuma diferença no tamanho dos pólipos.

Holopainen et al (547) demonstrou em um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo com 400 mcg de budesonida (n=19) por 4 meses que a pontuação total média e o pico de fluxo nasal eram a valor da budesonida. Os pólipos também reduziram de tamanho no grupo recebendo budesonida.

Tos et al (548) também demonstrou que a budesonida em spray (128 mcg) e pó (140 mcg) era significativamente mais eficaz que o placebo (multicêntrico) em relação à redução do tamanho do pólipo, melhoria do olfato, redução da pontuação de sintomas e avaliação geral em comparação com o placebo.

Vendelo Johansen (549) testou BUD 400ug diariamente em comparação com o placebo, por três meses, em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego em pacientes com pólipos nasais eosinofílicos de tamanho pequeno e médio (grau 1-2). Os pólipos diminuíram no grupo recebendo BUD enquanto um aumentou foi observado no grupo recebendo placebo. A diferença na pontuação do pólipo entre os grupos foi significativa ($p<0,01$). Os sintomas nasais (bloqueio, nariz escorrendo, espirro) e o pico do fluxo inspiratório nasal (PNIF) melhoraram significativamente no grupo recebendo BUD.

Lildholt et al (419) comparou BUD 400 ou 800 ug diariamente com placebo por quatro semanas (n=40, 34, 42, respectivamente). O alívio dos sintomas foi significativo nos dois grupos recebendo BUD em comparação com o placebo, mas não havia diferença significativa no tamanho do pólipo entre os grupos conforme medido pelos investigadores. O pico do fluxo expiratório nasal (PNEF) foi significativamente melhorado nos grupos recebendo BUD e aumentou durante o estudo. Nenhuma diferença foi observada para o olfato. Nenhuma correlação entre a dose e a resposta foi observada.

Holmberg et al (550) usou FP 400ug, BDP 400 ug e placebo por 26 semanas em um estudo duplo-cego, de grupo paralelo, de centro único. Os pacientes com pólipos bilaterais, grau 1-2, n= 19, 18 e 18, respectivamente em cada grupo foram investigados. Ocorreu uma melhora significativa nos sintomas e PNIF para os dois grupos recebendo esteróides em comparação com o placebo. Nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ativos foi observada.

Keith et al (551) comparou as gotas nasais de propionato de fluticasona (FP) (FPND) 400 ug diariamente ao placebo em um estudo controlado por placebo, de grupo paralelo, multicêntrico, randomizado (n=52 nos dois grupos) por 12 semanas. A redução do pólipo não foi significativa, mas o bloqueio nasal e o FNIP foram significativamente melhorados no grupo recebendo FPND. Alguns outros casos de epistaxe no grupo recebendo FPND foram observados. Nenhum outro efeito colateral foi relatado.

Penttila et al (552) experimentou FPND 400 e 800 ug e placebo diariamente por 12 dias em um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico para uma análise de resposta da dose. Os sintomas nasais foram significativamente reduzidos nos dois grupos recebendo FP bem como o PNIF. 800 ug de FP melhoraram o PNIF mais do que a dose menor e reduziu o tamanho do pólipo significativamente ($p < 0,01$) o que não foi observado no grupo de 400 ug.

Lund et al (463) comparou FP 400 ug, BDP 400ug e placebo (n=10, 10, 9) por 12 semanas em um estudo duplo-cego, randomizado, de grupo paralelo e centro único. A pontuação do pólipo foi significativamente melhorada no grupo recebendo FP. O volume da cavidade nasal medido com rinometria acústica melhorou nos dois grupos ativos. O PNIF matutino melhorou nos dois grupos ativos, mas foi mais rápido com FP. Os sintomas gerais de rinite não variaram estatisticamente entre os grupos após 12 semanas de tratamento.

Hadfield et al (553) observou o tratamento de NP em pacientes com fibrose cística em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Gotas de betametasona foram usadas em 46 pacientes por 6 semanas das 22 que completavam o curso. Ocorreu uma redução significativa no tamanho do pólipo no grupo tratamento com betametasona, mas nenhuma diferença significativa foi observada no grupo recebendo placebo.

O furoato de mometasona (MF) foi testado em diversos estudos conforme relatado por Small et al (554). 354 indivíduos foram divididos em três grupos para receber MF 200 ug uma ou duas vezes ao dia ou placebo por quatro meses. Nos grupos recebendo MF redução significativa do pólipo foi observada bem como uma melhora na perda do olfato, na rinorréia e na congestão. Duas vezes ao dia foi superior a uma vez ao dia em relação a congestão/obstrução e as duas doses aumentaram significativamente o PNIF

Um estudo comparável foi realizado por Stjärne et al (555), descobrindo que a dose de 200 ug duas vezes ao dia é significativamente eficaz para reduzir o tamanho do pólipo enquanto 200ug uma vez ao dia não é estatisticamente eficaz em comparação com o placebo. As duas doses de MF melhoraram significativamente a congestão/obstrução bem como o PNIF, mas nenhuma melhora no olfato foi observada depois de quatro meses.

Um terceiro estudo também por Stjärne et al (556) comparou em 298 indivíduos com polipose nasal de leve a moderada, o tratamento com spray nasal de furoato de mometasona (MFNS) 200 mug uma vez ao dia (diariamente) pela manhã durante 16 semanas com placebo. Eles encontraram uma redução significativa na congestão nasal, tamanho do pólipo e olfato melhorado, pico de fluxo inspiratório nasal e qualidade de vida.

Aukema et al. (557) buscou investigar em um estudo de 12 semanas, duplo-cego, controlado por placebo se o tratamento com gotas nasais de propionato de fluticasona (FPNDs) pode reduzir a necessidade de cirurgia, conforme medido por sinais e sintomas de polipose nasal e rinosinusite crônica, em cinquenta e quatro pacientes com polipose nasal grave/ rinosinusite crônica que estavam na lista de espera para cirurgia endoscópica funcional dos seios (FESS). A FESS não era mais necessária em 13 dos 27

pacientes tratados com FPNDs versus 6 dos 27 no grupo de placebo ($P < ,05$). Seis pacientes do grupo recebendo placebo desligaram-se versus 1 do grupo recebendo FPND. Os sintomas de obstrução nasal, rinorréia, gotejamento pós-nasal e perda do olfato foram reduzidos no grupo recebendo FPND ($P < ,05$). As pontuações do pico do fluxo inspiratório nasal aumentaram significativamente ($P < ,01$).

Tabela 7-3: Tratamento com corticosteróides nasais em rinosinusite crônica com polipose nasal

Estudo	Droga	Número	Tempo de tratamento (semanas)	Efeito nos sintomas nasais (*stat sig)	Medições objetivas (*stat sig)	Efeito nos pólipos
Mygind, 1975 (545)	BDP	35	3	Pontuação total dos sintomas *		N.S.
Deuschl, 1977 (546)	BDP	20	2x4 semanas	Bloqueio*	Rinomanometria *	N.S.
Holopainen, 1982 (547)	Bud	19	16	Pontuação total dos sintomas *	Pico do fluxo nasal * Eosinofilia*	Sim
Tos, 1998 (548)	Bud	138	6	Pontuação total dos sintomas * Olfato *		Sim
Vendelo Johansen, 1993 (549)	Bud	91	12	bloqueio* espirro* secreção* olfato N.S.	Pico do fluxo inspiratório nasal *	Sim
Lildholt, 1995 (419)	Bud	116	4	bloqueio* espirro* secreção* olfato N.S.	Pico do fluxo inspiratório nasal *	Sim
Holmberg, 1997 (550)	FP/BD P	55	26	Avaliação geral *	Pico do fluxo inspiratório nasal *	Sim no BDP
Keith, 2000 (551)	FPND	104	12	bloqueio* rinite* olfato N.S.	Pico do fluxo inspiratório nasal * Teste olfativo N.S.	N.S.
Penttilä, 2000 (552)	FP	142	12	bloqueio* rinite* olfato N.S.	Pico do fluxo inspiratório nasal * Teste olfativo *	Sim
Lund, 1998 (463)	FP/BD P	29	12	bloqueio* rinite N.S.	Pico do fluxo inspiratório nasal * Rinometria acústica *	Sim FP
Hadfield, 2000 (553)	Betame tasona	46 CF crianças	6	N.S.		Sim

Estudo	Droga	Número	Tempo de tratamento (semanas)	Efeito nos sintomas nasais (*stat sig)	Medições objetivas (*stat sig)	Efeito nos pólipos
Aukema 2005 (557)	Gotas nasais de propionato de fluticasona	54	12	Obstrução nasal * rinorréia* gotejamento pós-nasal * e perda do olfato *	Pico do fluxo inspiratório nasal * Varredura por CT	Sim
Small et al, 2005 (554)	Mometasona	354	16	obstrução* perda do olfato * rinorréia*	Pico do fluxo inspiratório nasal *	Sim
Stjärne et al, 2006 (555)	Mometasona	310	16	obstrução * perda do olfato N.S. rinorréia *	Pico do fluxo inspiratório nasal *	200ug OD não 200ug BID Sim
Stjärne et al, 2006 Stjärne, 2006 #12316}	Mometasona	298	16	obstrução * perda do olfato * rinorréia * QOL	Pico do fluxo inspiratório nasal *	Sim

Os sprays de corticosteróides locais apresentam um efeito documentado nos NP bilaterais e nos sintomas associados aos NP, tais como bloqueio nasal, secreção e espirro, mas o efeito no olfato não é alto. Existe um alto nível de evidência (Ia) para o efeito no tamanho do pólipo e nos sintomas nasais associados com a polipose nasal. Para os sintomas individuais, o bloqueio responde melhor aos corticosteróides, mas a melhoria no olfato não é tão óbvia. As gotas nasais são mais eficazes do que o spray nasal e apresentam um efeito positivo significativo no olfato (Ib).

7-1-4-2 Efeitos colaterais do corticosteróide na rinosinusite crônica com pólipos nasais

A administração intranasal de corticosteróides está associada com um leve sangramento nasal em uma pequena proporção dos receptores. Este efeito foi atribuído à atividade vasoconstritora das moléculas do corticosteróide e é considerado responsável pela rara ocorrência de perfuração do septo nasal (558). Estudos de biópsia nasal não apresentam nenhum efeito estrutural prejudicial dentro da mucosa nasal com a administração a longo prazo de corticosteróides intranasais (559). Muita atenção foi dada à segurança sistêmica da aplicação intranasal. A biodisponibilidade sistêmica dos corticosteróides intranasais varia de <1% a até 40-50% e influencia o risco de efeitos adversos sistêmicos. Os eventos adversos em potencial relacionados à administração de corticosteróides intranasais são efeitos no crescimento, efeitos oculares, efeitos ósseos e efeitos no eixo adrenal-pituitário-hipotalâmico (560). A biodisponibilidade sistêmica dos corticosteróides intranasais varia de <1% a até 40-50% e influencia o risco de efeitos adversos sistêmicos (558). Uma vez que a dose administrada de forma tópica é pequena, esta não é uma consideração importante, e os estudos extensivos não identificaram efeitos significativos no eixo adrenal-pituitário-hipotalâmico com o tratamento continuado. Um pequeno efeito

no crescimento foi relatado em um estudo com crianças recebendo uma dosagem padrão durante 1 ano, entretanto, isto não foi observado em estudos prospectivos com os corticosteróides intranasais que apresentam baixa biodisponibilidade sistêmica e portanto, a escolha criteriosa da fórmula intranasal, particularmente se existe uma inalação de corticosteróide concomitante para asma, é prudente (561). Resumindo, os corticosteróides intranasais são altamente eficazes; não obstante, eles não estão completamente isentos de efeitos sistêmicos. Assim, deve-se tomar cuidado, especialmente em crianças, quando tratamentos a longo prazo são prescritos.

7-1-4-2 Corticosteróides sistêmicos na rinosinusite crônica com pólipos nasais

Tradicionalmente, os esteróides sistêmicos têm sido usados em pacientes com NP apesar de nenhum estudo controlado por placebo ou estudo de efeito da dose tenha sustentado o conceito. A aceitação clínica de que os esteróides sistêmicos apresenta um efeito significativo no NP é sustentada por estudos abertos onde uma única injeção de 14 mg de betametasona foi comparada com cirurgia de alça para polipectomia (421, 562). Nestes estudos os efeitos são observados no tamanho do pólipos nasal, pontuação de sintomas nasais e pico do fluxo expiratório nasal, mas é difícil de diferenciar o efeito dos esteróides sistêmicos do efeito do tratamento local uma vez que os dois tratamentos foram usados ao mesmo tempo. Os grupos de controle foram submetidos à cirurgia durante o período de estudo.

Em outro estudo aberto, a prednisolona oral foi administrada em doses de 60 mg para 25 pacientes com polipose grave por quatro dias e para cada um dos 12 dias subsequentes, a dose foi reduzida em 5 mg diariamente. Antibióticos e antiácidos também foram administrados. 72% apresentaram uma melhora clara devido a involução dos pólipos (563) e em 52% uma melhora clara foi observada na CT. Relatou-se melhora na obstrução nasal específica e no olfato. Dos 22 indivíduos tratados, 10 não apresentavam pólipos com base na rinoscopia anterior 2 semanas – 2 meses após a terapia.

Damm et al. (564) demonstrou um bom efeito com tratamento combinador usando esteróides locais (budesonida, doses desconhecidas) e tratamento oral com fluocortolona 560 mg ou 715 mg em 2 grupos diferentes de pacientes com 20 casos graves de RS crônica com NP. Este estudo não era controlado. Uma grande melhora dos sintomas foi observada (80%) e uma melhoria na MRI (>30% redução da patologia MRT) foi observada em 50%.

Entretanto, recentemente, dois estudos bem desenhados apresentaram o efeito dos esteróides sistêmicos nos NP. Benitez et al (565). Após duas semanas recebendo prednisona ou placebo, o grupo de prednisona continuou por dez semanas com BUD intranasal. Após duas semanas de tratamento, uma redução significativa do pólipos foi observada, diversos sintomas melhoraram e a rinomanometria anterior melhorou em comparação com o grupo recebendo placebo. Após 12 semanas, uma redução significativa das alterações da CT foi observada no grupo tratado com esteróide.

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo Hissaria et al (495) Uma melhora significativa foi encontrada nos sintomas nasais (obstrução, secreção,

espirro, olfato), descobertas endoscópicas do tamanho do pólipó e pontuações de MRI sustentando o efeito dos esteróides sistêmicos nos NP.

Tabela 7-6. Tratamento com corticosteróides sistêmicos na rinosinusite crônica com NP

Estudo	Droga	Número	Tempo/Dose	Efeito nos sintomas	Efeito nos pólipos	Evidência
Lildholt, 1997 (421)	Betametametasona/budesonida	16	14mg/52 semanas	Sim	Sim	III
Lildholt, 1988 (562)	Betametametasona/B DP	53	?/52 semanas	Sim	Sim	III
van Camp, 1994 (563)	Prednisolona 60 mg	25	2 semanas	72%	Sim 10/22	III
Damm, 1999 (564)	Budesonida + fluocortolona	20	?	Sim	?	III
Benitez, 2006 (565).	Prednisona + budesonida	84	2 semanas/10 semanas	Sim	Sim	Ib
Hissaria, 2006 (495)	Prednisolona 50 mg	41	2 semanas	Sim	Sim	Ib

Não existe qualquer estudo disponível sobre a injeção de depósito de corticosteróides ou injeção local nos pólipos ou turbinado inferior. Estes tipos de tratamento são obsoletos, devido ao risco de necrose da gordura no local da injeção ou cegueira após a injeção endonasal.

Estudos sobre esteróides sistêmicos nos NP foram publicados recentemente sustentando a impressão clínica de que eles são eficazes após duas semanas de uso em doses aceitáveis para a maioria dos pacientes. Bem como o alívio do sintoma como efeito no tamanho do pólipó e alterações na MRI são observados. Nível da Evidência: Ib.

7-1-4-2 Efeitos colaterais dos corticosteróides sistêmicos na rinosinusite crônica com pólipos nasais

Os efeitos antiinflamatórios dos corticosteróides não podem ser separados dos efeitos metabólicos uma vez que todas as células usam o mesmo receptor de glucocorticóide; portanto, quando os corticosteróides são prescritos, medidas devem ser adotadas para minimizar seus efeitos colaterais. Claramente, a chance de efeitos colaterais aumenta com a dose e a duração do tratamento e assim a mínima dose necessária para controlar a doença deve ser administrada.

7-1-5 Tratamento pós-operatório com corticosteróides locais para rinossinusite crônica com NP para prevenir a recorrência de pólipos

Existem alguns estudos sobre esteróides nasais usados após a ressecção cirúrgica dos pólipos.

Drettner et al (566) usou flunisolida 200 µg diariamente por 3 meses em um estudo duplo-cego, controlado por placebo com 11 pacientes nos dois grupos. Um efeito estatisticamente significativo foi observado nos sintomas nasais, mas não na pontuação de pólipo.

Virolainen e Puhakka (567) testaram 400 ug de BDP em 22 pacientes e placebo em 18 em um estudo randomizado, duplo-cego. Após um ano de tratamento, 54% no grupo recebendo BDP não apresentavam mais pólipo em comparação com 13% no grupo recebendo placebo. Nenhuma estatística foi apresentada. 86% no grupo recebendo BDP não apresentavam sintomas nasais em comparação com 60% no grupo recebendo placebo.

Karlsson e Rundkrantz (568) trataram 20 pacientes com BDP e 20 foram acompanhados sem qualquer tratamento para NP (nenhum tratamento com placebo) por 2,5 anos. BDP foi administrado em 400 µg diariamente durante o primeiro mês e então 200 µg diariamente. Houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos após 6 meses a favor do BDP, que aumentou durante o período do estudo de 30 meses.

Dingsor et al. (569) usou flunisolida 2x25 mcg dos dois lados duas vezes ao dia (200 mcg) após a cirurgia em um estudo controlado por placebo por 12 meses (n=41). A flunisolida foi significativamente melhor que o placebo em 6 e 12 meses, ambos em relação ao número e tamanho da recorrência dos pólipos.

Hartwig et al. (570) usou budesonida durante 6 meses após a polipectomia em um [estudo] duplo-cego, de grupo paralelo em 73 pacientes. No grupo recebendo budesonida, as pontuações de pólipo foram significativamente menores do que os controles após 3 e 6 meses. Esta diferença foi significativa somente para os pacientes com polipose recorrente e não para aqueles operados pela primeira vez.

Dijkstra et al (571) realizou um estudo duplo-cego, controlado por placebo, randomizado em 162 pacientes com sinusite crônica com ou sem pólipos nasais após FESS, após falha do tratamento com esteróide nasal. Os pacientes foram randomizados e receberam FPANS 400 microg, duas vezes ao dia, FPANS 800 microg duas vezes ao dia ou placebo duas vezes ao dia durante 1 ano após a FESS em combinação com corticosteróides sistêmicos perioperatórios. Nenhuma diferença no número de retirada de pacientes devido a doenças recorrentes ou persistentes foi encontrada entre os pacientes tratados com FPANS e os pacientes tratados com placebo. Além disso, nenhum efeito positivo foi encontrado com o FPANS em comparação com o placebo em diversos subgrupos, tais como pacientes com pólipos nasais, pontuação alta na FESS ou ausência de cirurgia sinusal anterior.

Rowe Jones et al (572) estudou um grupo similar de cento e nove pacientes estudados de forma prospectiva por 5 anos pós-operatoriamente. Setenta e dois pacientes compareceram à visita de acompanhamento de 5 anos. Os pacientes foram inscritos em um estudo randomizado, estratificado, prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo de spray nasal aquoso de propionato de fluticasona 200mcg duas vezes ao dia começando 6 semanas depois da FESS. A alteração na pontuação análoga visual geral foi significativamente melhor no grupo recebendo FPANS em 5 anos. As alterações no edema endoscópico e nas pontuações de pólipos e nos volumes nasais totais foram significativamente melhores no grupo recebendo FPANS em 4 anos, mas não 5 anos. A última análise de valores realizada demonstrou que as alterações na pontuação endoscópica do pólipos e no volume nasal total foram significativamente melhores no grupo recebendo FPANS em 5 anos. Significativamente mais cursos de medicação de resgate com prednisolona foram prescritos no grupo recebendo placebo.

Tabela 7-4. Corticosteróides nasais no tratamento pós-operatório de rinosinusite persistente para prevenir a recorrência de NP

Estudo	Droga	Número	Tempo de tratamento (semanas)	Efeito nos sintomas nasais (*stat sig)	Efeito na recorrência de pólipos (método de teste)
Drettner, 1982 (566)	Flunisolida	22	12	pontuação total nasal (bloqueio, secreção, espirro)*	Rinoscopia anterior N.S.
Violainen, 1980 (sem estatísticas) (567)	BDP	40	52	Bloqueio	Rinoscopia anterior – sim
Karlsson, 1982 (568)	BDP	40	120	Não descrito	Rinoscopia anterior – sim
Dingsor, 1985 (569)	flunisolida	41	52	Bloqueio * espirro*	Rinoscopia anterior – sim
Hartwig, 1988 (570)	BUD	73	26	Bloqueio N.S.	Rinoscopia anterior – sim
Dijkstra 2004 (571)	Propionato de fluticasona	162	52	Não observado	Endoscopia nasal não observada.
Rowe-Jones 2005 (572)	Propionato de fluticasona	109	5 anos	Pontuação análoga visual geral	Pontuação endoscópica do pólipos e no volume nasal total

O efeito pós-operatório sobre a taxa de recorrência de NP após a polipectomia com esteróides intranasais é bem documentado e o nível de evidência é Ib. Dois estudos descrevem o efeito após a FESS em um grupo de pacientes que foram submetidos à FESS

após a resposta inadequada a pelo menos três meses de tratamento com corticosteróide local. O estudo demonstrou resultados conflitantes. Os motivos não são claros.

7-1-6 Efeitos colaterais dos corticosteróides

A segurança dos corticosteróides nasais e orais tem sido alvo de interesse na literatura médica uma vez que diversos pacientes com doença crônica dos seios recebem estas drogas devido a sua boa eficácia. A supressão do eixo adrenal-pituitário-hipotalâmico, osteoporose ou alteração na densidade mineral óssea, retardo do crescimento nas crianças, catarata e glaucoma foram relatados como os principais eventos adversos do tratamento com corticosteróide (573). Em relação aos efeitos adversos dos corticosteróides, é óbvio que uma distinção mais clara precisa ser feita entre os corticosteróides nasais e orais.

O tratamento com corticosteróide nasal representa uma das modalidades de tratamento a longo prazo em pacientes com doença crônica dos seios. Está bem determinado que a absorção na circulação sistêmica acontece após a administração nasal dos corticosteróides. Entretanto, diversos fatores influenciam na absorção sistêmica, como as características moleculares do corticosteróide, a dose prescrita, o modo de administração e a gravidade da doença subjacente (573). Não existe evidência suficiente a partir da literatura para relacionar o uso de corticosteróides nasais em doses licenciadas às alterações na biologia mineral óssea, catarata e glaucoma. A supressão adrenal pode ocorrer com alguns corticosteróides nasais em doses licenciadas, mas a evidência clínica permanece incerta. O uso excessivo de corticosteróides nasais pode ser responsável pela insuficiência adrenal e redução na densidade mineral óssea (574). A saber, os corticosteróides inalados são o suporte principal do tratamento para crianças e adultos com asma e associados com maior frequência aos efeitos colaterais sistêmicos do que a rota nasal do tratamento para rinosinusite (575).

A perfuração nasal induzida por corticosteróide é raramente descrita na literatura (576). Permanece obscuro se a perfuração do septo está relacionada a traumas repetidos da mucosa nasal e da cartilagem do septo por dispositivo nasal, a um distúrbio nasal subjacente para o qual os corticosteróides foram prescritos ou a um efeito adverso direto do esteróide usado.

O tratamento curto com corticosteróides orais é eficaz na rinosinusite crônica com pólipos nasais. É evidente que o uso repetido ou prolongado de corticosteróides orais está associado com um risco significativamente elevado dos efeitos colaterais acima mencionados (577).

7-2 Tratamento da rinosinusite com antibióticos

7-2-1 Rinosinusite aguda adquirida na comunidade

Apesar de mais de 2000 estudos sobre o tratamento antibiótico da sinusite aguda já terem sido publicados, somente 49, envolvendo 13.660 participantes, atendem os critérios do Conselho de Cochrane para controle por placebo, análise estatística, tamanhos suficientes de amostra e descrição das melhoras clínicas ou taxas de sucesso (30).

Os desfechos primários foram:

- a. cura clínica;
- b. melhora ou cura clínica.

Os desfechos secundários foram:

- a. melhora radiográfica;
- b. taxas de reincidência;
- c. abandono devido aos efeitos adversos.

As principais comparações foram antibiótico versus controle (n=3) (578-580); antibiótico não-penicilina novo versus classe de penicilina (n=10); e amoxicilina-clavulanato versus outros antibióticos de largo espectro (n=17), onde n é o número de ensaios. A maioria dos ensaios foi realizada em cenários de otolaringologia. Somente 8 ensaios descreveram procedimentos adequados de alocação e cancelamento; 20 eram duplo-cegos.

Em comparação com o controle, a penicilina melhorou as curas clínicas [risco relativo (RR) 1,72; 95% intervalo de confiança (CI) 1,00 para 2,96]. Para o desfecho de cura ou melhora, 77,2% dos pacientes tratados com penicilina e 61,5% dos participantes de controle apresentaram resposta. Os indivíduos tratados com penicilina apresentaram maior probabilidade de cura [RR 1,72; 95% CI 1,00 a 2,96] ou apresentaram cura/melhora [RR 1,24; 95% CI 1,00 a 1,53]. As taxas para cura ou melhora foram de 82,3% para amoxicilina e 68,6% para placebo. Participantes tratados com amoxicilina apresentavam menor probabilidade de cura do que com placebo [RR 2,06; 95% CI 0,65 a 6,53] ou apresentarem cura/melhora [RR 1,26; 95% CI 0,91 a 7,94], mas havia variabilidade significativa entre os estudos. Os desfechos radiográficos foram melhorados pelo tratamento antibiótico. (30).

As comparações entre novas não-penicilinas (cefalosporinas, macrólidos, minociclina), versus penicilinas (amoxicilina, penicilina V) não demonstraram diferenças significativas [RR para cura 1,07; 95% CI 0,99 a 1,17]; As taxas para cura ou melhora eram 84% para as duas classes de antibiótico. Os abandonos em decorrência aos eventos adversos foram infreqüentes e estas taxas não foram significativamente diferentes [RR 0,61; 95% CI 0,33 a 1,11]. A meta-análise cumulativa dos estudos ordenada por ano de publicação (uma substituta para a prevalência dos organismos produzindo beta-lactamase) não demonstrou uma tendência em relação à eficácia reduzida da amoxicilina em comparação com os antibióticos não-penicilina novos.

Uma vez que os macrólidos são bacteriostáticos e as cefalosporinas bactericidas, as análises do subgrupo foram realizadas para determinar se uma destas duas classes era

superior às penicilinas. Nas análises do subgrupo, as cefalosporinas e os macrólidos demonstraram taxas similares de resposta em comparação com as penicilinas.

Dezesseis ensaios, envolvendo 4818 participantes, compararam um antibiótico não-penicilina novo (macrólido ou cefalosporina) à amoxicilina-clavulanato. Três estudos eram duplo-cegos. As taxas para cura ou melhora foram 72,7 % e 72,9 % para as não-penicilinas novas e amoxicilina-clavulanato, respectivamente. Nenhuma taxa de cura (RR 1,03; 95% CI 0,96 a 1,11) ou taxa de apresentação de cura/melhora (RR 0,98; 95% CI 0,95 a 1,01), variou entre os grupos. Em comparação com a amoxicilina-clavulanato, os abandonos devido aos efeitos adversos foram significativamente melhores para os antibióticos de cefalosporina (RR 0,47; 95% CI 0,30 a 0,73). As taxas de reincidência dentro de um mês de terapia com sucesso foram de 7,7% e não variaram entre os grupos.

Seis ensaios, dos quais 3 eram duplo-cegos, envolvendo 1.067 participantes, comparou a tetraciclina (doxiciclina, tetraciclina, minociclina) a uma mistura heterogênea de antibióticos (inibidor de folato, cefalosporina, macrólido, amoxicilina). Nenhuma diferença relevante foi encontrada.

Os revisores concluíram que na sinusite maxilar aguda confirmada radiograficamente ou por aspiração, a evidência atual é limitada, mas sustenta o uso de penicilina ou amoxicilina por 7 a 14 dias. Os clínicos devem ponderar os benefícios moderados do tratamento com antibiótico em face do potencial dos eventos adversos (30).

É interessante observar que nesta revisão as diferenças locais na suscetibilidade de microorganismos aos antibióticos usados não são reconhecidas, embora a meta-análise cumulativa total dos estudos ordenada por ano de publicação não demonstrou uma tendência em relação à eficácia reduzida da amoxicilina em comparação com os antibióticos de não-penicilina novos. Os padrões de resistência dos patógenos predominantes como o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, variam consideravelmente (37, 38). A prevalência e grau de resistência antibacteriana nos patógenos respiratórios comuns estão aumentando mundialmente. A associação entre o consumo de antibiótico e a prevalência da resistência é amplamente aceita (40). Desta forma, a escolha do agente pode não ser a mesma em todas as regiões, uma vez que a seleção dependerá dos padrões de resistência local e da etiologia da doença. (40, 581). Além disso, pode-se perguntar se os benefícios limitados do tratamento com antibiótico excedem a ameaça considerável da resistência do antibiótico. Em 1995, a infecção do trato respiratório superior era a razão mais freqüente de busca por cuidados ambulatoriais nos Estados Unidos, resultando em mais de 37 milhões de visitas a médicos e departamentos de emergência (582).

Desde a publicação da revisão de Cochrane (30) diversos estudos foram publicados. A maioria é de estudos de não-inferioridade comparando dois ou três antibióticos (583-588). Estes estudos de não-inferioridade também demonstram que um pequeno pequeno [sic] curso de antibióticos é tão eficaz quando um longo curso de antibióticos (585, 589-591).

Dois estudos comparando o tratamento de rinossinusite “da vida real”, com o diagnóstico com base nos sintomas (529, 592) ambos não demonstraram benefício tratando paciente com rinossinusite (bacteriana) aguda com antibióticos. Embora cada vez mais dados apontem para um efeito bastante limitado dos antibióticos na rinossinusite aguda, existe um grupo limitado de pacientes, por exemplo, pacientes com imunodeficiências que apresentam benefícios dos antibióticos. Precisamos de testes simples na prática geral que possam discriminar o pequeno grupo com um benefício potencial dos antibióticos do grande grupo que não apresenta benefícios a partir do tratamento, mas acrescenta uma carga nos problemas de resistência.

Relevante para a discussão sobre a eficácia dos antibióticos na rinossinusite aguda é apresentado o artigo recentemente publicado da (principalmente dos EUA) Iniciativa de Rinossinusite: Rinossinusite: Diretriz de Desenvolvimento para ensaios clínicos (593, 594). Este grupo de especialistas deliberou para determinar o efeito de uma intervenção de tratamento no curso clínico da rinossinusite aguda, conforme medida em relação ao tempo para resolução dos sintomas. Uma vez que diversos ensaios antimicrobianos demonstraram taxas de cura clínica de 80% a 90% em 14 dias, o comitê de Iniciativa de Rinossinusite acreditou que era importante demonstrar a superioridade das terapias existentes apresentando diferenças significativas no tempo para resolução do sintoma ou tempo para a melhora significativa com base na pontuação total de sintomas.

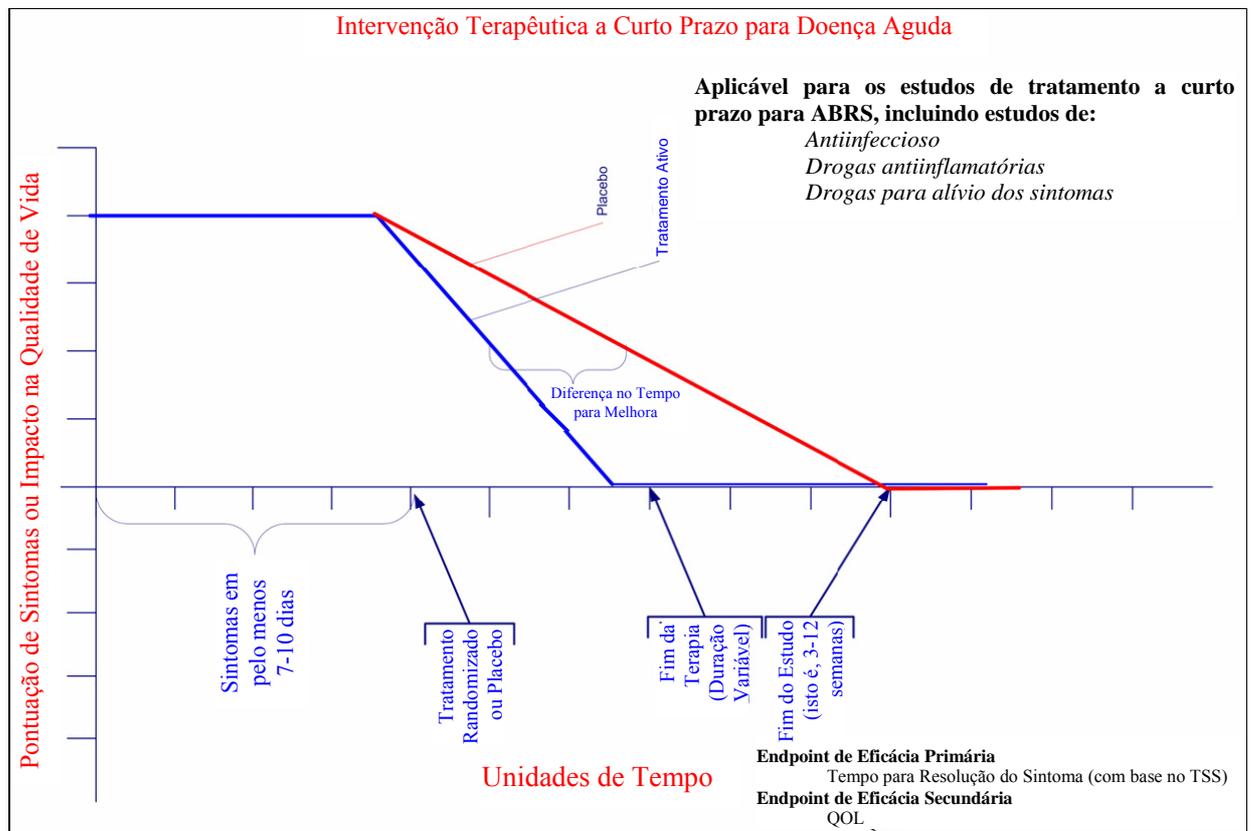


FIG 1. O fundamento lógico para o desenho do estudo ilustrado é determinar o efeito de uma intervenção de tratamento no curso clínico da ABRS, conforme medida pelo tempo para resolução dos sintomas. Os sintomas do paciente, QOL, ou ambos são medidos no eixo Y e o tempo é medido no eixo X. A intervenção terapêutica que deve ser testada pode ser comparada com placebo ou uma intervenção comparadora. O sucesso da intervenção do tratamento tem como base uma diferença estatisticamente significativa na taxa de resolução do sintoma (ou QOL) entre as intervenções comparadoras. O objetivo deste gráfico é transmitir os aspectos conceituais do tipo de desenho do estudo. Portanto, variáveis, tais como tempo de intervenção, duração do tratamento, tipo de intervenção e fim do estudo, podem ser modificadas com base nas características do estudo proposto.

7-2-2 Antibióticos na rinossinusite crônica

7-2-2-1 Introdução

É significativamente mais difícil avaliar a eficácia do tratamento antibiótico na rinossinusite crônica em comparação com a rinossinusite aguda, devido aos conflitos em termos de terminologia e definição do quadro clínico da rinossinusite crônica na literatura. Na maioria dos estudos, nenhum diagnóstico radiológico, tal como tomografia computadorizada, foi realizado para confirmar o diagnóstico de rinossinusite crônica. Os dados sustentando o uso de antibióticos nesta condição, entretanto, são limitados e deficientes em termos de ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo.

7-2-2-2 Tratamento a curto prazo com antibióticos na rinossinusite crônica

Em um estudo retrospectivo, McNally et al (595) relatou os sintomas do paciente e as descobertas do exame físico em um coorte de 200 pacientes com CRS que foram tratados com uma combinação de 4 semanas de antibióticos orais, bem como corticosteróides tópicos e outros medicamentos adjuntos. Todos os pacientes melhoraram subjetivamente em resposta à terapia depois de 1 mês.

Subramanian et al (596) estudou, retrospectivamente, um grupo de 40 pacientes com CRS que foram tratados com uma combinação de 4 a 6 semanas de antibióticos e um curso de 10 dias de corticosteróides sistêmicos. As medições do desfecho, incluindo comparação da varredura por CT pré- e pós-tratamento, bem como pontuações dos sintomas do paciente, revelaram melhora nos dois parâmetros de desfecho em 36 dos 40 pacientes. Em um estudo posterior, 24 dos 40 pacientes apresentaram melhora sustentada por pelo menos 8 semanas, o que daria a impressão de que qualquer que fosse a infecção presente, esta foi completamente erradicada nestes pacientes.

Em um estudo prospectivo por Legent et al. (597), 251 pacientes adultos com CRS foram tratados de uma forma duplo-cega com ciprofloxacina vs. amoxicilina/ácido clavulânico por 9 dias. Somente 141 dos 251 pacientes apresentaram culturas bacterianas positivas do meato médio do início do estudo. No final do período de tratamento, a descarga nasal desapareceu em 60% dos pacientes no grupo recebendo ciprofloxacina e em 56% daqueles no grupo recebendo amoxicilina/ácido clavulânico. As taxas de cura clínica e erradicação bacteriológica foram de 59% e 89% para a ciprofloxacina versus 51% e 91% para amoxicilina/ácido clavulânico, respectivamente. Estas diferenças não foram

significativas. Entretanto, entre os pacientes que apresentaram uma cultura inicial positiva e que foram avaliados 40 dias após o tratamento, aqueles que receberam ciprofloxacina apresentaram uma taxa de cura significativamente maior do que aqueles tratados com amoxicilina/ácido clavulânico (83,3% vs. 67,6%, $p = 0,043$). A tolerância clínica foi significativamente melhor com a ciprofloxacina ($p = 0,012$), principalmente devido a um maior número de efeitos colaterais gastrointestinais no grupo recebendo amoxicilina/ácido clavulânico ($n = 35$). A ciprofloxacina provou ser pelo menos tão eficaz quando a amoxicilina/ácido clavulânico.

A eficácia e segurança da amoxicilina/ ácido clavulânico (AMX/CA) (875/125 mg duas vezes ao dia por 14 dias) foram comparadas com a cefuroxima axetil (500 mg duas vezes ao dia por 14 dias) em um ensaio clínico multicêntrico, aberto, de grupo paralelo em 206 adultos com exacerbação crônica ou aguda de CRS por um grupo polonês. A resposta clínica foi similar, com 95% dos pacientes tratados com AMX/CA e 88% dos pacientes tratados com cefuroxima, pacientes clinicamente avaliáveis como curados. Em pacientes bacteriologicamente avaliáveis, as taxas de cura, definidas como a erradicação do patógeno original com ou sem recolonização com flora não-patogênica, também foram similares, com 65% dos pacientes tratados com AMX/CA e 68% dos pacientes tratados com cefuroxima curados. Entretanto, a reincidência clínica foi significativamente maior no grupo recebendo cefuroxima: 8% (7/89) dos pacientes clinicamente avaliáveis, em comparação com 0% (0/98) no grupo recebendo AMX/CA ($p=0,0049$) (598).

Huck et al. comparou em um ensaio duplo-cego, randomizado cefaclor com amoxicilina no tratamento de 56 casos agudos, 25 casos recorrentes e 15 casos crônicos de sinusite maxilar: Se tratado com cefaclor ou amoxicilina, a melhora clínica ocorreu em 86% dos pacientes com rinosinusite aguda e 56% dos pacientes com rinosinusite recorrente. Os pacientes com sinusite crônica eram pouco para permitir uma análise estatística. A suscetibilidade dos organismos isolados para as drogas em estudo não estava relacionada ao desfecho (599).

Tabela 7-7. Antibióticos a “Curto Prazo” na Rinossinusite Crônica

Estudo	Droga	Número	Tempo/ Dose	Efeito nos sintomas	Evidência
McNally et al, 1997 (595)	Antibióticos orais + esteróides tópicos + terapia adjunta	200	4 semanas	Sim, subjetivamente após 4 semanas	III
Subramanian et al; 2002 (596)	antibióticos 10 dias corticosteróides	40	4 –6 semanas	Sim, CT pré-/ pós-tratamento em 24 pacientes também melhorou após 8 semanas	III
Legent et al, 1994 (597),	ciprofloxacina vs. amoxicilina clavulanato	251	9 dias	Descarga nasal desapareceu: cipro – 60% amx/clav: 56% Cura clínica:	Não

				cipro 59% amx/clav 51% Erradicação bacteriológica: cipro 91% amx/ clav 89%	
Namyslowski et al, 2002 (598)	amoxicilina clavulanato vs. cefuroxima axetil	206	875/125mg por 14 dias 500mg por 14 dias	Cura clínica: amx/ca 95% cefurox 88% Erradicação bacteriana: amx/ca 65% cefurox 68% Reincidência clínica: amx/ca 0/ 98 cefurox 7/89	Não
Huck et al, 1993 (599)	ceftaclor vs. amoxicilina	56 rinossinusite aguda 25 rinossinusite recorrente 15 sinusite maxilar crônica	2x 500mg 3x500mg por 10 dias	Melhora clínica: sin. aguda 86% recorrente 56% sin. crônica nenhuma estatística	Não

Para resumir, no momento nenhum estudo controlado por placebo sobre o efeito do tratamento antibiótico está disponível. Estudos comparando antibióticos apresentam uma evidência de nível II e não possui qualquer diferença significativa entre a ciprofloxacina vs. amoxicilina/ácido clavulânico e cefuroxima axetil. Alguns estudos em perspectiva disponíveis demonstram efeito nos sintomas em 56% a 95% dos pacientes. Não está claro qual parte deste efeito é regressão ao meio uma vez que estudos controlados por placebo estão em falta. Existe uma necessidade urgente de ensaios randomizados, controlados por placebo para estudar o efeito dos antibióticos na rinossinusite crônica e exacerbações da rinossinusite crônica.

7-2-2-3 Tratamento a longo prazo com antibióticos na rinossinusite crônica

A eficácia do tratamento a longo prazo com antibióticos na panbronquiolite difusa, uma doença de etiologia incerta, caracterizada pela inflamação progressiva crônica nos bronquíolos respiratórios inspirou os asiáticos na última década a tratar a CRS da mesma forma (600, 601). Subsequentemente, diversos relatórios clínicos declararam que antibióticos macrólido em baixas doses e a longo prazo são eficazes no tratamento da rinossinusite crônica incurável por cirurgia ou tratamento com glucocorticosteróides, com uma melhora nos sintomas variando entre 60% e 80% em diferentes estudos (14, 600, 602, 603). A terapia com macrólido foi apresentada como tendo um início lento com melhoras contínuas até 4 meses após o início da terapia.

Em estudos animais, os macrólidos aumentaram de forma mucociliar o tratamento, reduziram a secreção de células caliciformes e aceleraram a apoptose dos neutrófilos, todos os fatores que podem reduzir os sintomas da inflamação crônica. Existe, ainda,

evidência *in-vitro* cada vez maior dos efeitos antiinflamatórios dos macrólidos. Diversos estudos demonstraram que os macrolidos inibem a expressão do gene da interleucina para o IL-6 e IL-8, inibem a expressão da molécula de aderência intracelular essencial para o recrutamento das células antiinflamatórias. Entretanto, deve-se ainda estabelecer se este é um mecanismo clinicamente significativo (604-610).

Existe ainda evidência *in-vitro*, bem como experienciar clínica, demonstrando que os macrolidos reduzem a virulência e danos ao tecido causados pela colonização bacteriana crônica sem erradicar a bactéria. Além disso, o tratamento a longo prazo com antibióticos demonstrou acrescentar a freqüência de batimento ciliares (611). Em um RCT em perspectiva do mesmo grupo (461) noventa pacientes com CRS polipóide e não-polipóide foram randomizados para o tratamento médico com 3 meses de macrolido oral (eritromicina) ou cirurgia endoscópica dos seios e acompanhados por um ano. As avaliações do desfecho incluíam sintomas (VAS), o Teste de Desfecho SinoNasal (SNOT-22), Formulário Abreviado 36 de Pesquisa de Saúde (SF36), óxido nítrico, rinometria acústica, tempo de clearance da sacarina e endoscopia nasal. O tratamento médico e cirúrgico da CRS melhorou significativamente quase todos os parâmetros subjetivos e objetivos, sem diferença significativa entre os dois grupos ou entre a CRS polipóide e não-polipóide exceto pelo volume nasal total que era maior após a cirurgia e no pacientes com CRS polipóide.

Wallwork et al (612) realizou um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 64 pacientes com rinosinusite crônica. Os indivíduos receberam 150 mg de roxitromicina diariamente por 3 meses ou placebo. A descrição da população de pacientes é limitada, mas pacientes com NP foram excluídos (comunicação pessoal pelo autor). Eles apresentaram uma melhora significativa na classificação global de paciente em comparação com o placebo. As outras comparações foram feitas entre as situações pré- e pós-tratamento. Nesta comparação, uma melhora estatisticamente significativa foi encontrada na pontuação do SNOT-20, endoscopia nasal, tempo de trânsito da sacarina e níveis de IL-8 no fluido da lavagem ($P < .05$) no grupo de macrolido. Uma correlação foi observada entre as medições do desfecho e os baixos níveis de IgE.

O benefício do tratamento com macrolido em baixas doses, a longo prazo parece ser, em casos selecionados, eficaz quando esteróides tópicos e cursos curtos de antibióticos falharam. O mecanismo exato de ação não é conhecido, mas provavelmente envolve a regulação de forma descendente da resposta imunológica do hospedeiro local bem como uma regulação de forma descendente da virulência da bactéria colonizadora. Os estudos controlados por placebo devem ser realizados para estabelecer a eficácia dos macrólidos se o tratamento caso este tratamento venha a ser aceito como medicamento com base em evidência.

Tabela 7-8. Tratamento a longo prazo com antibióticos na rinosinusite crônica

Estudo	Droga	Número	Tempo/Dose	Efeito no sintomas	no	Evidência
Hashiba et al, 1996(600)	claritromicina	45	400mg /d por 8 a 12 semanas	Melhora em 71%	clínica	III

Suzuki et al, 1997 (601)	roxitromicina	12	150mg /d	varredura por CT pré- e pós-terapia: melhora na oxigenação dos seios nasais	III
Nishi et al, 1995 (602)	claritromicina	32	400mg /d	avaliação pré- e pós-terapia do clearance nasal	III
Gahdhi et al, 1993 (603)	antibióticos profiláticos detalhes não mencionados	26	não mencionado	19/26 redução da exacerbação aguda em 50% 7/26 redução da exacerbação aguda em menos de 50%	III
Ichimura et al, 1996 (14)	roxitromicina	20	150mg /d por pelo menos 8 semanas	melhoria clínica e encolhimento do pólipos em 52%	III
	roxitromicina e azelastina	20	1mg /d	melhoria clínica e encolhimento do pólipos em 68%	
Scadding et al, 1995 (611)	Terapia com antibiótico oral	10	3 meses	Batimento ciliar aumentado	III
Ragab et al, 2004 (461)	eritromicina v ESS	45 em cada braço	3 meses	Melhora dos sintomas do RT superior e inferior, SF36, SNOT-22, NO, Ac Rhin, SCT, endoscopia nasal em 6 & 12 meses	Ib
Wallwork 2006 (612)	roxitromicina	64	3 meses	melhoras na classificação global dos pacientes	Ib

RT: trato respiratório, SF 36: Formulário Abreviado 36 QoL, SNOT-22: Teste de Desfecho SinoNasal, NO: óxido nítrico expirado, Ac Rhin: rinometria acústica, SCT: tempo de clearance da sacarina.

7-2-3 Exacerbações agudas da rinossinusite crônica

7-2-3-1 Tratamento a curto prazo com antibióticos oral nas exacerbações agudas da rinossinusite crônica

Em ensaios abertos, os antibióticos orais apresentam um efeito na sintomatologia das exacerbações agudas da rinossinusite crônica (598, 613). Em alguns destes estudos, pacientes com rinossinusite aguda ou crônica são combinados com pacientes com exacerbações agudas de rinossinusite crônica (614, 615). Nenhum estudo demonstrou a

eficácia dos antibióticos nas exacerbações agudas da rinosinusite crônica em uma forma duplo-cega, controlada por placebo.

Em conclusão, os dados sobre o tratamento das exacerbações agudas da rinosinusite crônica são, na maioria, evidências de nível IV e incluem antibióticos orais e locais. Os dados duplo-cegos demonstram um efeito positivo da adição de tratamento com corticosteróide local aos antibióticos orais no tratamento da exacerbação aguda da rinosinusite crônica.

7-2-3-2 Tratamento a curto prazo com antibióticos locais nas exacerbações agudas da rinosinusite crônica

Alguns estudos compararam os efeitos dos antibióticos locais na rinosinusite crônica e exacerbação aguda da rinosinusite crônica (542, 616-618).

Desrosiers estudou em um ensaio randomizado, duplo-cego de solução salina-tobramicina versus somente solução salina administrada três vezes ao dia nas passagens nasais através de um nebulizador de partículas grandes por 4 semanas em vinte pacientes com rinosinusite crônica refratária à terapia médica e cirúrgica. Ele não encontrou diferença significativa entre os grupos e concluiu que a terapia com aerossol de grandes partículas nebulizado pode oferecer uma alternativa segura e eficaz de administração para os pacientes com rinosinusite refratária independente da adição de gentamicina (619).

Sykes não descobriu qualquer efeito adicional com a adição de neomicina a um spray contendo dexametasona e tramazolina quatro vezes ao dia nas duas narinas por 2 semanas (543).

Entretanto, Mosges e Leonard não encontraram diferenças entre os antibióticos locais e o placebo (616, 618). Mosges demonstrou um efeito positivo para o spray nasal de fusafungina já nas primeiras 24 horas de tratamento, o que não foi observado no grupo recebendo placebo. O efeito antimicrobiológico deste preparado é incerto.

Schienberg et al. estudou a eficácia a administração de aerossol de antibióticos nos seios através de um nebulizador em 41 pacientes que apresentavam rinosinusite recorrente, crônica que persistiu apesar da cirurgia endoscópica dos seios e que não respondeu aos cursos múltiplos de antibióticos orais. Após 3 a 6 semanas de tratamento, 34 pacientes (82,9%) apresentaram uma resposta boa ou excelente ao tratamento. Os efeitos colaterais foram infreqüentes, leves e transitórios. Eles concluíram que os antibióticos nebulizados devem ser considerados para todos os pacientes com rinosinusite crônica que foram submetidos a cirurgia endoscópica funcional dos seios e que falharam em responder aos antibióticos orais ou que não toleram os (620).

Outros estudos com populações de pacientes melhor caracterizadas são necessários.

7-2-4 Efeitos colaterais dos antibióticos

Os efeitos colaterais comuns dos antibióticos incluem náusea, diarreia e, nas mulheres, infecções vaginais por levedura. Alguns efeitos colaterais são mais graves e, dependendo do antibiótico, podem influenciar na função do rim e fígado. Raramente a medula óssea e outros órgãos são afetados. Testes sanguíneos são usados para monitorar estas reações adversas.

Algumas pessoas que recebem antibióticos desenvolvem colite, uma inflamação do intestino grosso. A colite resulta de uma toxina produzida pela bactéria *Clostridium difficile*, que cresce de forma não controlada quando outros antibacterianos são eliminados pelos antibióticos.

Os antibióticos podem causar reações alérgicas. A maioria das reações alérgicas é leve e consiste em uma erupção cutânea com coceira ou leve chiado. Os pacientes que alegam reações alérgicas aos antibióticos na verdade estão se referindo aos efeitos colaterais. É importante perceber isso uma vez que as reações alérgicas graves (anafilaxia) podem ser potencialmente fatais e que alguns pacientes alegam serem alérgicos a diferentes classes de antibióticos tornando o tratamento difícil. A maioria dos eventos adversos relacionados aos antimicrobianos é reversível rapidamente com a interrupção do medicamento. As toxicidades irreversíveis incluem ototoxicidade induzida por aminoglicosídeo, síndrome de Stevens-Johnson e toxicidade secundária à nitrofurantoína. Uma outra consequência importante do uso de antibióticos é o desenvolvimento de resistência. A resistência aos antibióticos é um grande problema de saúde pública e o uso de antibiótico está sendo reconhecido de modo crescente como a principal pressão seletiva impulsionando esta resistência. A prescrição de antibióticos na Europa varia muito: a maior taxa foi na França e a mais baixa nos Países Baixos (621). Uma troca dos antigos antibióticos de baixo espectro para os novos antibióticos de largo espectro é observada. Maiores taxas de resistência aos antibióticos são encontradas em países com alto consumo, provavelmente relacionado ao alto consumo.

7-3 Outras administrações médicas para rinossinusite

O tratamento conservador padrão para rinossinusite aguda e crônica tem como base antibióticos a curto ou longo prazo e esteróides tópicos com a adição de descongestionantes – na maioria das vezes em um regime a curto prazo e para o ataque agudo. Diversos outros tipos de preparados foram investigados, mas as evidências substanciais para o benefício dos mesmos são insatisfatórias. Estes medicamentos incluem lavagens antrais, solução salina isotônica/hipertônica como ducha nasal, anti-histamínicos, antimicóticos, agentes mucolíticos/preparados fitomedicinais, imunomoduladores/imunoestimulantes e preparados de lisado bacteriano. Para pacientes selecionados com rinossinusite crônica e refluxo gastroesofágico, o impacto do tratamento anti-refluxo nas pontuações de sintomas sinusais foi estudado. A aplicação nasal tópica da furosemida e capsaicina também foi considerada no tratamento da polipose nasal e prevenção de recaídas.

7-3-1 Descongestionantes

7-3-1-1 Rinossinusite aguda

Os descongestionantes nasais são geralmente usados no tratamento de rinossinusite aguda, com o objetivo de atingir uma melhor ventilação e drenagem sinusal e alívio sintomático da congestão nasal. Os ensaios experimentais sobre o efeito dos descongestionantes tópicos por varreduras por CT (622) e MRI (623) sobre a patência do complexo ostial e ostiomeatal confirmaram o efeito acentuado na congestão dos turbinados inferiores e médios e mucosa infundibular, mas nenhum efeito na mucosa do seio maxilar e etmoidal. Estudos experimentais sugeriram efeito antiinflamatório benéfico da xilometazolina e oximetazolina através da redução da sintase do óxido nítrico (624) e ação antioxidante (625). Em contraste aos ensaios in-vitro anteriores sobre o efeito dos descongestionantes no transporte mucociliar, um ensaio clínico controlado (II) por Inanli et al. sugeriu melhora no clearance mucociliar in-vivo, após 2 semanas de aplicação de oximetazolina na rinossinusite bacteriana aguda, em comparação com a fluticasona, solução salina hipertônica e solução salina, mas não apresentou melhora significativa em comparação com o grupo onde nenhum tratamento nasal tópico foi administrado e o curso clínico da doença entre os grupos não era significativamente diferente.(626). Isto está em concordância com o ensaio randomizado, controlado anterior na sinusite maxilar aguda em adultos (Ib), que não apresentou impacto significativo quando adicionado a um tratamento antibiótico em termos de pontuações de sintomas diários de dor de cabeça e obstrução e pontuações de raio-X dos seios, embora descongestionante e placebo tenham sido aplicados através de um dispositivo (bellow), o que deveria possibilitar uma melhor dispersão da solução na cavidade nasal (627). O tratamento com descongestionante não provou superioridade à solução salina, quando adicionado ao tratamento antibiótico e anti-histamínico em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para rinossinusite pediátrica aguda (Ib) (628). Entretanto, um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo demonstrou efeito protetor significativo do descongestionante nasal em 14 dias (combinador com budesonida tópica após 7 dias) na prevenção do desenvolvimento de sinusite maxilar nosocomial em pacientes ventilados mecanicamente na unidade de terapia intensiva (629). A sinusite maxilar radiologicamente confirmada foi observada em 54% dos pacientes no grupo de tratamento ativo e em 82% dos controles, respectivamente, enquanto a sinusite maxilar infecciosa foi observada em 8% e 20%, respectivamente (629).

Entretanto, a experiência clínica sustenta o uso da aplicação tópica de descongestionantes no meato médio na rinossinusite aguda, mas não em spray ou gotas (Nível da evidência IV).

7-3-1-2 Rinossinusite crônica

O uso de descongestionantes para a rinossinusite crônica em adultos não foi avaliada em um ensaio randomizado controlado. Os descongestionantes e a drenagem dos seios não provou ser superior à solução salina na sinusite maxilar pediátrica em termos de pontuações subjetivas ou de raio-X (630).

7-3-1-3 Pólipos nasais

Nenhum ensaio controlado foi usado para testar o efeito do tratamento com descongestionante na polipose nasal. Estudos de CT antes e após a aplicação de descongestionantes em pacientes com polipose nasal não demonstraram qualquer alteração densitométrica nos seios ou pólipos, somente descongestão dos turbinados inferiores (631). Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo não apresentou qualquer diferença entre o placebo, epinefrina e nafazolina no tamanho do pólipos na endoscopia e imagem lateral (632).

7-3-1-4 Efeitos colaterais dos Descongestionantes

O evento adverso mais freqüente relacionado aos descongestionantes nasais tópicos é o rebote da congestão nasal em pacientes com tratamento prolongado ou uso excessivo de medicamentos tópicos vasoconstritores. O efeito ocorre devido à taquifilaxia após 5 a 7 dias de uso do medicamento. A duração menor da descongestão e o efeito rebote resultam em dose diária aumentada e pode levar à rinite medicamentosa (633). Uma reatividade nasal significativamente maior, em comparação com o placebo, foi demonstrada após algumas semanas de descongestionante nasal.

Os principais efeitos adversos estão mais relacionados aos descongestionantes sistêmicos, variando na gravidade de tremor a dor de cabeça a relatos individuais de derrame, infarto do miocárdio, dor no tórax, convulsões, insônia, náusea e vômito, fadiga e tontura. Existem ainda alguns relatórios de caso informando efeitos colaterais similares de descongestionantes tópicos, especialmente em pacientes com risco cardiovascular aumentado (634-637).

7-3-2 Mucolíticos

7-3-2-1 rinosinusite aguda

Os mucolíticos eram usados como adjuntos ao tratamento antibiótico e ao tratamento descongestionante na rinosinusite aguda com o objetivo de reduzir a viscosidade da secreção dos seios. O benefício deste tratamento não foi avaliado em muitos ensaios. Na rinosinusite pediátrica, um RCT (Ib) não provou que a bromexina é superior à solução salina na inalação para crianças com rinosinusite crônica (638). Um segundo RCT (Ib) sugeriu que a bromexina foi superior que o placebo (639).

7-3-2-2 Rinosinusite crônica

Um estudo de coorte em um grupo misto de 45 pacientes com rinosinusite aguda e crônica sugeriu efeito benéfico da adição de mucolítico ao tratamento de rinosinusite padrão em termos de reduzir a duração do tratamento (640) (Nível da evidência III).

7-3-2-3 Pólipos nasais

Nenhum ensaio clínico testou o efeito dos mucolíticos no tratamento de pólipos nasais.

7-3-3 Anti-histamínicos, cromonas

7-3-3-1 Rinossinusite aguda

O efeito benéfico da loratadina em termos de redução do sintoma para o tratamento de sinusite aguda em pacientes com rinite alérgica foi conformado em um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Ib)(641). Os pacientes recebendo loratadina como um adjunto ao tratamento antibiótico sofreram menos espirros e obstruções nas pontuações VAS diárias e a melhora geral foi confirmada pelos médicos. Cromolina não provou ser melhor que a solução salina em um RCT (Ib) para o tratamento de sinusite hiperreativa aguda medida por pontuações subjetivas e varreduras por ultra-som, levando a 50% de melhora nos dois grupos (642). U RCT (Ib) para rinossinusite pediátrica aguda não confirmou qualquer benefício das gotas de descongestionante nasal anti-histamínico (628).

7-3-3-2 Rinossinusite crônica

Embora geralmente não recomendada como tratamento de rinossinusite, um estudo de avaliação do tratamento de rinossinusite crônica nos EUA revelou que os anti-histamínicos são um medicamento geralmente prescrito para pacientes com rinossinusite crônica (uma média de 2,7 cursos de antibióticos; esteróides nasais e anti-histamínicos de prescrição 18,3 e 16,3 semanas, respectivamente, em um período de 12 meses) (643). Entretanto, nenhuma evidência dos efeitos benéficos do tratamento com anti-histamínicos para rinossinusite crônica foi encontrada, uma vez que não há ensaios controlados avaliando o referido tratamento.

7-3-3-3 Pólipos nasais

A cetirizina em uma dose de 20 mg/dia por três meses, reduziu significativamente os espirros, rinorréia e a obstrução em comparação com o placebo no tratamento pós-operatório da polipose recorrente, mas sem efeito no tamanho do pólipos (Ib) (644).

7-3-3-4 Anti-histamínicos

Diferente de durante o tratamento com anti-histamínicos de primeira geração, onde os efeitos colaterais muscarínicos periféricos e no sistema nervosa central são significativos, a frequência dos efeitos colaterais em novos anti-histamínicos de segunda geração é baixa. Os eventos mais comuns relatados durante o tratamento com anti-histamínicos de segunda geração foram infecção do trato respiratório superior, chiado, vulvite, tosse, dor de cabeça, enxaqueca, sonolência, sedação e lesão, a maioria deles relatada em 1 a 5% da população tratada, entretanto, não necessariamente relacionada ao medicamento. Embora os cuidados com a cardiotoxicidade e o potencial para interação com as drogas metabolizadas pelo sistema hepático citocromo P450, tenham sido tratados em relação aos antigos anti-histamínicos não-sedativos (como terfenadina ou astemizol), este risco parece ser ausente nos compostos mais novos (desloratadina, levocetirizina, fexofenadina), pelo menos nos regimes de tratamento recomendados.

7-3-4 Antimicóticos

Antimicóticos são usados como tratamento tópico e sistêmico, como um adjunto a cirurgia dos seios, na rinossinusite fúngica invasiva e fúngica alérgica, especialmente em pacientes imunocomprometidos (645). A cirurgia é considerada o tratamento de primeira linha para rinossinusite fúngica alérgica (646) e fúngica invasiva (647). Apesar do uso de antimicóticos no tratamento da rinossinusite fúngica alérgica não ter sido testado em ensaios controlados, a alta dose de intraconazol pós-operatório, combinado com esteróides orais e tópicos em um coorte de 139 pacientes com AFS reduziu a taxa de necessidade de intervenção cirúrgica para 20,5% (648). O tratamento de ponta para sinusite fúngica invasiva tem como base pequenas séries de pacientes e fichas clínicas, que não atendem o critério para meta-análise e podem ser consideradas como evidência de nível IV.

7-3-4-1 Rinossinusite aguda

Nenhum ensaio controlado para tratamento antimicótico para rinossinusite aguda foi encontrado na pesquisa do Medline.

7-3-4-2 Rinossinusite crônica

A hipótese fúngica, com base na premissa de uma resposta imunológica local alterada (não alérgica) à presença fúngica nas secreções nasais/sinusais resultando na geração de rinossinusite eosinofílica crônica e polipose nasal (132), levou à idéia de tratar a rinossinusite crônica/polipose nasal com um antimicótico tópico. Embora a presença de fungo nas secreções sinusais tenha sido detectada em uma grande proporção (< 90%) de pacientes com rinossinusite crônica, bem como em uma população de controle sem a doença em alguns centros de estudo (132, 133), isto não pode ser considerado uma prova de etiologia. Até recentemente, alguns estudos de caso (nível III) foram conduzidos (649, 650). Ponikau, em um grupo de 51 pacientes com rinossinusite crônica, incluindo pacientes com polipose, tratou os pacientes com anfotericina B tópica como lavagem nasal/sinusal, sem placebo ou outro tratamento de controle. O tratamento resultou em melhora subjetiva de 75% e melhora endoscópica de 74% (649). Como os autores declararam, o tratamento antifúngico deve ser avaliado em um ensaio controlado para ser justificado.

Em um pequeno ensaio recente randomizado, controlado por placebo, duplo-cego usando anfotericina B para tratar 30 pacientes com CRS com ou sem NP, Ponikau (651) também não foi capaz de demonstrar efeito significativo na sintomatologia embora ele tenha apresentado um espessamento reduzido da mucosa inflamatória na varredura por CT e endoscopia nasal e níveis reduzidos de marcadores intranasais para inflamação eosinofílica em pacientes com CRS (uma diferença significativa na redução da neurotoxina derivada do eosinófilo (EDN), mas não Il-5). O estudo por Weschta (652) não revelou diferenças entre os tratamentos com anfotericina B e placebo na redução da "proteína catiônica eosinofílica e triptase e nenhuma diferença foi encontrada entre os marcadores de ativação celular onde a eliminação fúngica foi atingida ou não (para pacientes onde os elementos fúngicos foram detectados), que vai a favor da hipótese que os fungos são espectadores inocentes e não os causadores da ativação das células

inflamatórias (presumivelmente o eosinófilo) (652). Os dois ensaios usaram soluções antimicóticas muito acima da concentração inibitória mínima para eliminação fúngica, entretanto, o ensaio de Ponikau usou lavagem nasal duas vezes ao dia por 6 meses (com melhora endoscópica significativa após 3 e 6 meses), enquanto o ensaio de Wechta usou spray nasal 4 vezes ao dia por 3 meses. Enquanto a diferença na aplicação da droga e o tamanho pequeno da amostra deixou a questão sobre o sucesso do tratamento e os diferentes desfechos objetivos entre os ensaios em aberto, um ensaio multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego (140) em 120 pacientes (80% com pólipos) usando lavagem nasal por 3 meses confirmou a ausência de benefício com a anfotericina B adicionada à lavagem nasal em comparação com a lavagem com placebo no tratamento de CRS e polipose nasal. Nenhuma diferença entre a anfotericina B e o placebo foi encontrada em termos de medições subjetivas ou objetivas de melhora, isto é, pontuação média de VAS, Sf-36, Medida de Desfecho de Rinossinusite-31 (RSOM-31), pontuações de endoscopia, SF-36, PNIF e pontuações de pólipos. Os pacientes recebendo placebo melhoraram no VAS total, VAS de gotejamento pós-nasal, VAS de rinorréia no subgrupo de não-asma; o PNIF deteriorou significativamente com a anfotericina B, mas isto não ocorreu com o placebo (140).

O tratamento antifúngico oral com alta dose oral de terbinafina por 6 semanas em um ensaios randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, multicêntrico também não encontrou qualquer benefício subjetivo ou objetivo após o tratamento antifúngico, comparando os desfechos nos 53 pacientes adultos com CRS (653). Nenhuma diferença foi encontrada na melhora das pontuações de CT, pontuações de sintomas sinusais e avaliação terapêutica e confirmou as descobertas anteriores de Weschta de que a presença de fungos na mucosa nasal (fungo positivo em 41/53 pacientes) não fazia qualquer diferença nos desfechos do tratamento (653).

Tabela 7-10. Tratamento com antimicóticos na rinossinusite crônica

estudo	indicação	tratamento	número	duração	sintomas	Objetivo
Weschta, 2004 (652)	NP	Spray de anfotericina B vs placebo 4 vezes ao dia	60	8 semanas	Significativamente pior com anfotericina B	Nenhuma diferença na CT, endoscopia, ECP e triptase na lavagem
Ponikau, 2005 (651)	CRS + NP	Lavagem com anfotericina B vs. placebo duas vezes ao dia	30	6 meses	Nenhuma diferença	CT menos espessamento da mucosa e EDN, mas não Il-5 na lavagem para tratamento ativo
Ebbens, 2006 (140)	CRS + NP	Lavagem com anfotericina B vs. placebo	116	3 meses	Nenhuma diferença	Nenhuma diferença nas pontuações de pólipos, PNIF, RSOM-31,

						SF-36 entre os grupos
Kennedy, 2005 (653)	CRS	625mg/ dia terbinafina oral vs. placebo	53	6 semanas + 9 semanas acompanhamento	Nenhuma diferença nos sintomas e RSDI paciente e médico	Nenhuma diferença na CT, MRI e endoscopia

7-3-4-3 Polipose nasal

Outro estudo de caso (uma vez que os ensaios anteriores também incluíam pacientes com polipose nasal) combinou o tratamento com esteróide tópico com anfotericina B em 74 pacientes com polipose nasal por 4 semanas {Ricchetti, 2002 #4848 e descobriu 48% de desaparecimento dos pólipos na endoscopia em pacientes previamente operados endoscopicamente.

Em um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 60 pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais, o tratamento tópico com anfotericina B não apresentou superioridade à solução salina nas pontuações da CT (p 0,2) e pontuações subjetivas, que eram (significativamente) piores no grupo de tratamento ativo {Weschta, 2004 #9067}.

Um ensaio aberto recente, randomizado, comparando os efeitos protetores da lisina-aspirina (LAS) e LAS combinada com anfotericina B na reincidência de pólipos nasal em pacientes que foram submetidos à polipectomia média (depo i.m. esteróide) ou cirúrgica, sugeriu que a adição de anfotericina B à lisina-aspirina em um tratamento tópico a longo prazo pode trazer benefícios em termos de proteção contra reincidência (654). A reincidência após 20 meses foi observada em 13/25 pacientes tratados com LAS após cirurgia, em 15/25 após polipectomia médica e LAS, enquanto 5/16 após polipectomia e 7/23 após polipectomia médica protegida com LAS e anfotericina B, respectivamente. Fungos foram detectados em 8/39 pacientes nos grupos tratados com LAS+anf B e em nenhum dos 50 pacientes tratados somente com LAS. A baixa detecção fúngica indica que o efeito protetor suposto da anfotericina B, adicionada ao tratamento com LAS pode não ser em decorrência do efeito antifúngico (654).

7-3-4-4 Efeitos colaterais dos antimicóticos

Os eventos adversos após o tratamento antimicótico a longo prazo são freqüentemente náusea, dor de cabeça, erupção cutânea, vômito, dor abdominal e diarreia. Os principais eventos adversos, como disfunção séria do fígado, são raros e vistos na maioria em pacientes em risco e devido às interações medicamentosas.

A freqüência dos eventos adversos durante 3 a 6 meses de tratamento com anfotericina B tópica em 3 ensaios randomizados, controlados por placebo foi similar nos grupos ativos e de placebo. Entretanto, os principais eventos adversos foram mais comuns no grupo recebendo tratamento ativo (9% no grupo ativo vs. 0% no grupo de placebo, respectivamente) embora somente 1 tenha sido considerado relacionado à droga (ataque de asma). O tratamento oral com terbinafina por 6 semanas não induziu mais eventos adversos do que o placebo, nenhum estava relacionado à droga e nenhuma diferença na função do fígado foi observada entre o grupo ativo e de placebo após 6 semanas.

O efeito da anfotericina B na mucosa dos seios pode ser explicada por alguns outros modos de ação. Em comum com outros antimicóticos e antibióticos polienos, a anfotericina B atua na permeabilidade da membrana celular, que pode reduzir o tamanho dos pólipos nasais através da redução do edema, levando a uma melhora subjetiva {Hartsel, 1994 #8412. Estes estudos não eram controlados por placebo e tinha curtos períodos de observação. A anfotericina B é uma droga citotóxica e a aplicação tópica a longo prazo pode apresentar efeito sistêmico. Por outro lado, as lavagens nasais com solução hipertônica (sem medicação antifúngica) oferecem até 60% de melhora (ver capítulo 7-4-7 Irrigação nasal e antral – solução salina, solução salina hipertônica).

Outra objeção tratamento tópico com anfotericina B para CRS e polipose nasal pode ser adicionada. Uma vez que a anfotericina B ainda é um valioso tratamento sistêmico antimicótico para micose invasiva potencialmente fatal, a pressão seletiva aumentada com o tratamento tópico pode dar origem a uma resistência aumentada à droga nos patógenos fúngicos ubíquos, como a *Candida*. Este tratamento tópico é um padrão para induzir a resistência à droga antimicrobiana, devido ao diferente padrão de distribuição da droga nas cavidades sinusais (alguns lugares apresentam baixa concentração da droga), e com o tempo podemos perder valiosas drogas sistêmicas antimicóticas, que ainda demonstram baixa resistência.

7-3-5 Preparados de lisado bacteriano

A resposta imunológica local (e sistêmica) alterada à infecção (antígenos) bacteriana pode ser responsável pela reincidência freqüente da rinossinusite. O efeito benéfico do tratamento antibiótico está diminuindo junto com a resistência microbiana aumentada após tratamentos repetidos. Alguns pacientes são geralmente considerados como difíceis de tratar e geralmente não apresentam resposta a longo prazo ao tratamento médico e cirúrgico. Uma vez que se espera que a resposta imunológica alterada seja responsável pela reincidência freqüente, diferentes imunomoduladores ou imunostimulantes foram testados nestes pacientes. A forma mais comum de medicamentos usados é o lisado bacteriano. A eficácia dos preparados de lisado bacteriano (autolisado de *Enterococcus faecalis* {Habermann, 2002 #582}, frações ribossômicas de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e a fração da membrana de Kp (655), e lisado bacteriano misto (656) em termos de redução do número de reincidências agudas na rinossinusite crônica, período entre as reincidências e a necessidade de tratamento antibiótico, foi testada em RCTs multicêntricos, controlados por placebo (Ib) (655-657).

7-3-5-1 Rinossinusite aguda

Os lisados bacterianos foram testados no tratamento da rinossinusite aguda recorrente e os desfechos medidos foram a taxa reduzida de episódios agudos e tratamento antibiótico. O tratamento do autolisado de *Enterococcus faecalis* por 6 meses em 78 pacientes (3x30 gotas diariamente) resultou em 50 reincidências durante o tratamento de 6 meses e o acompanhamento de 8 meses em comparação com um grupo de 79 pacientes tratados com placebo com 90 reincidências. O intervalo de tempo para a primeira recidiva foi

claramente mais longo no braço ativo (513 dias) em comparação com o placebo (311 dias) (657). Um RCT sobre o efeito do tratamento de 6 meses com frações ribossômicas de *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* e a fração da membrana de Kp foi comparado ao placebo em 327 pacientes adultos (168 no tratamento ativo e 159 no tratamento com placebo) com rinite infecciosa aguda recorrente (o critério poderia atender a rinossinusite recorrente com base nos sintomas – 4,3 episódios por ano) demonstrou redução de 39% dos cursos antibióticos e 32% dos dias com antibióticos durante o período de tratamento de 6 meses (655).

7-3-5-2 Rinossinusite crônica

O tratamento de seis meses com lisado bacteriano foi testado em um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com 284 pacientes com CRS (diagnosticados por descarga nasal persistente, dor de cabeça e critério de raio-X). A redução nas pontuações de sintoma e pontuação de gravidade geral, incluindo tosse e expectoração foi significativa durante o período de tratamento (656).

Tabela 7-10. Tratamento com lisados bacterianos na rinossinusite crônica

estudo	indicação	tratamento	número	duração	sintomas	Objetivo
Habermann, 2002 (657)	ARS recorrente	Enterococcus faecalis	157	6+8 meses	Reduziu os episódios agudos	50 vs. 90 reincidências, 513 vs. 311 dias para a primeira recidiva
Serrano, 1997 (655)	ARS recorrente	Ribomunyl	327	6 meses	Reduziu os episódios agudos	39% de redução nos cursos de antibiótico e 32% nos dias com antibióticos
Heintz, 1989 (656)	CRS	Bronchovaxom	284	6 meses	Melhora das vias aéreas superiores e inferiores	Nº de pacientes com opacificação total no raio-X caiu de 54 para 9 no grupo ativo vs. 46 para 25 no grupo de placebo

7-3-5-3 Polipose nasal

Nenhum dado pôde ser encontrado sobre o tratamento com lisados bacterianos na polipose nasal.

7-3-6 Imunomoduladores/ imunoestimulantes

O tratamento com filgrastima, fator recombinante de estimulação de colônia granulócito, foi testado em um RCT (Ib) em um grupo de pacientes com rinossinusite crônica refratário ao tratamento convencional, que não confirmou desfechos com melhora significativa após um tratamento tão caro (506). Um estudo piloto (III) com interferon gama sugeriu que este tratamento pode ser benéfico no tratamento de rinossinusite

crônica resistente, mas o número de paciente não era adequado para oferecer evidências para justificar este tratamento (658). Certos grupos de antibióticos podem ser considerados como imunomoduladores, como as quinolonas (659) e macrolídeos (660).

7-3-7 Irrigação nasal e antral (solução salina, solução salina hipertônica)

Diversos ensaios randomizados e controlados testaram a irrigação nasal e antral com solução salina isotônica ou hipertônica no tratamento da rinosinusite aguda e crônica. Embora a solução salina seja considerada um tratamento controle, os pacientes nestes ensaios randomizados foram designados para diferentes modalidades de aplicação da solução salina ou solução salina hipertônica ou solução salina hipertônica comparada com isotônica. Os resultados entre os grupos foi comparado. A maioria deles oferece evidência de que as lavagens ou irritações nasais com solução salina isotônica ou hipertônica são benéficas em termos de alívio dos sintomas, descobertas endoscópicas e melhora da HRQL em pacientes com rinosinusite crônica crônica [sic]. A solução salina hipertônica é preferida em relação a tratamento isotônico para rinosinusite por alguns autores nos EUA, na maioria com base nos artigos indicando que ela melhora significativamente o clearance mucociliar nasal medido pelo teste de sacarina em voluntários saudáveis (661).

7-3-7-1 Rinosinusite aguda

Um ensaio randomizado (Ib) por Adam et al (662) com dois controles, comparou a solução salina nasal hipertônica com a solução salina isotônica e nenhum tratamento em 119 pacientes com resfriado comum e rinosinusite aguda (predominantemente rinosinusite). As medições do desfecho foram pontuações subjetivas dos sintomas nasais (congestão, secreção, dor de cabeça) no dia 3, dia 8-10 e dia da resolução do sintoma. Os pacientes com rinosinusite (98%) também foram tratados com antibióticos. Não havia diferença entre os grupos e somente 44% dos pacientes usariam o spray de solução salina hipertônica novamente. Trinta e dois por cento observaram queimação, em comparação com 13% do grupo recebendo solução salina normal.

A irrigação antral (Ib) não ofereceu benefício significativo quando adicionada ao tratamento padrão com antibiótico por 10 dias na (4 antibióticos + descongestionante vs. lavagens antrais; 50 paciente por grupo) rinosinusite aguda, demonstrando aproximadamente uma taxa de cura 5% melhor em cada grupo para lavagens do que para descongestionantes, o que não foi significativo (663).

7-3-7-2 Rinosinusite crônica

Um ensaio randomizado, controlado (RCT) por Bachmann (Ib), comparando a solução salina isotônica e a solução EMS (água de balneoterapia) no tratamento da sinusite crônica de forma duplo-cega revelou melhora nos dois grupos, se, diferenças entre eles (664). No acompanhamento de 7 dias, o fluxo de ar nasal não melhorou significativamente. As reclamações subjetivas, endoscopia endonasal e resultados de radiologia revelaram uma melhora significativa nos dois grupos ($P = 0,0001$). Um RCT similar por Taccariello et al (Ib), com um acompanhamento mais extenso conformou que

a lavagem nasal com água marinha e ducha nasal alcalina produziu benefícios maiores que os tratamentos padrão. A ducha per se melhorou as aparências endoscópicas ($p = ,009$), e as pontuações de qualidade de vida ($p = ,008$) (665). Estas medições não mudaram em um grupo de controle ($n = 22$) que recebeu tratamento padrão para rinossinusite crônica, mas não ducha. Ocorreram diferenças significativas entre os dois preparados da ducha – a ducha nasal alcalina melhorou as aparências endoscópicas, mas não aumentou a qualidade de vida, considerando que o oposto era verdade para o spray. Rabago et al. (Ib) testou o benefício das lavagens diárias com solução salina hipertônica em comparação com o tratamento padrão para rinossinusite crônica (controle) por 6 meses em um RCT usando instrumentos de pontuação subjetiva: Formulário Abreviado de Estudo de Desfechos Médicos-12 (SF-12), o Índice de Incapacidade da Rinossinusite (RSDI) e uma Avaliação de Item Único sobre a Gravidade dos Sintomas dos Seios (SIA). Os indivíduos experimentais relataram menos períodos de 2 semanas com sintomas relacionados aos seios ($P <,05$), usaram menos antibióticos ($P <,05$) e usaram menos spray nasal ($P = ,06$) (666). No questionário de saída, 93% dos indivíduos do estudo relataram melhora geral da qualidade de vida em relação aos seios e nenhum relatou piora ($P <,001$); em média, os indivíduos experimentais relataram 57 \pm 4,5% de melhora medida pelo Formulário Abreviado de Estudo de Desfechos Médicos-12 (SF-12), o Índice de Incapacidade da Rinossinusite (RSDI) e uma Avaliação de Item Único sobre a Gravidade dos Sintomas dos Seios (SIA). Um RCT duplo-cego (Ib) comparou o efeito da lavagem nasal com solução salina hipertônica (3,5%) versus solução salina normal (NS) (0,9%) durante 4 semanas no tratamento de rinossinusite crônica pediátrica usando a tosse e secreções nasais/ gotejamento pós-nasal como medição subjetiva de desfecho e uma pontuação de radiologia como medição objetiva de desfecho (667). A solução salina hipertônica demonstrou uma melhora significativa para todas as pontuações (13/15 para tosse, 13/15 gotejamento pós-nasal, 14/15 pontuações de raio-X), enquanto a solução salina melhorou somente o gotejamento pós-nasal.

Em recente ensaio duplo-cego, randomizado, controlado com 57 pacientes com rinossinusite crônica, com persistência mínima dos sintomas por 1 ano e tratados anteriormente sem sucesso com tratamento medico convencional demonstrou melhora significativamente melhor após lavagem nasal por 60 dias com solução hipertônica com sal do Mar Morto (DSS) em comparação com a solução salina hipertônica convencional, em termos de pontuações dos sintomas da rinossinusite e pontuações de qualidade de vida da rinoconjuntivite (502). A diferença entre a solução hipertônica de sal do Mar Morto em comparação com a solução salina hipertônica convencional é atribuída à composição diferente do conteúdo mineral, onde o DSS possui predominantemente magnésio e outros oligominerais, que foram anteriormente estabelecidos como benéficos com suposto efeito antiinflamatório no tratamento de diferenças doenças dermatológicas.(502) Um recente ensaio de caso com 31 paciente com CRS com sintomas persistente após tratamento conservador ou cirúrgico conformou a eficácia de lavagens nasais por 60 dias com solução de DSS em termos de redução significativa das pontuações de sintomas de rinossinusite e melhora da HRQL (de acordo com o questionário SF-36) (668).

Um ensaio clínico randomizado, controlado de lavagem nasal com solução salina normal, solução salina hipertônica tamponada e nenhum tratamento em 60 pacientes após cirurgia endoscópica dos seios não provou qualquer superioridade do tratamento. A solução

salina hipertônica induziu maior descarta durante os primeiros 5 dias após a cirurgia e aumentou as pontuações de dor, em comparação com a solução salina normal e nenhum tratamento. Entretanto, nenhuma avaliação objetiva foi feita neste ensaio (669).

A comparação do tratamento com lavagens antrais no tratamento de rinosinusite crônica adulta (670) e pediátrica (671) não provou o benefício deste tratamento. Em um RCT por Pang et al. os pacientes receberam lavagens antrais seguidas por antibióticos e esteróides nasais tópicos ou somente antibióticos e esteróides nasais tópicos. Em cada grupo 51,6 por cento e 50 por cento dos pacientes, respectivamente melhoraram com o tratamento (670).

Ao invés de usar solução salina ou solução salina hipertônica, alguns ensaios piloto não controlados com um pequeno número de pacientes analisou o efeito da medicação ativa usada de forma intrasinusal. Um ensaio com 12 pacientes foi realizado usando N-clorotaurina, um oxidante endógeno com propriedades antimicrobianas contra bactérias e fungos. A aplicação intrasinusal de N-clorotaurina foi feita 3 vezes por semana, durante 4 semanas (12 aplicações) usando um cateter Yamik e a melhora dos sintomas foi observada em 75 a 90% dos pacientes, entretanto, nenhuma melhora foi encontrada nas varreduras por CT dos seios, antes e depois do tratamento (672).

Outro ensaio não controlado com 8 pacientes testou o efeito do radionuclídeo de colóide de vida curta com emissão beta aplicado nos seios maxilares e frontais com o objetivo de reduzir o espessamento da mucosa através de emissão radioativa. Os pacientes, anteriormente tratados sem sucesso com tratamento máximo conservador e cirúrgico, auto-avaliaram o sucesso geral do tratamento e, isto também foi feito objetivamente, através de varreduras por CT e endoscopia. (Kempen, Journal of Nuclear Medicine, 2003 ????)

Tabela 7-9. Ensaio randomizados e controlados de irrigação nasal (solução salina, solução salina hipertônica, solução do Mar Morto, água de balneoterapia)

Estudo	indicação	solução	número	duração	sintomas	objetiva
Adam, 1998 (662)	ARS	Solução salina vs. HS vs. NT	119	10 dias	Nenhuma diferença	Não realizada
Bachmann, 2000 (664)	CRS	Salina vs. EMS	40	7 dias	Melhorou, nenhuma diferença, solução salina vs EMS	Endoscopia, raio-X simples melhorou
Taccariello, 1999	CRS	Água do mar vs. alcalina vs. NT	62	30 dias	Melhorou	Endoscopia, HRQL melhorou
Rabago, 2002 (665)	CRS	HT vs. NT	76	6 meses	Melhorou	Significativamente menos antibióticos, sprays nasais

Shoseyov, 1998 (667)	CRS em crianças	Solução salina vs. HS	40	4 semanas	HS todos os sintomas melhoraram, somente PND de solução salina	Raio-X melhorou após HS
Friedman, 2006 (502)	CRS	HS vs. DSS	42	1 mês	DSS melhorou significativamente, melhor que HS	DSS - HRQL melhorou significativamente
Pinto, 2006 (669)	CRS após ESS	Solução salina vs. HS vs. NT	60	5 dias após a cirurgia	Maior descarga e dor no grupo de HS	Não realizada

Legenda. HS – solução salina hipertônica, DSS – solução de sal do Mar Morto, NT nenhum tratamento, ESS – cirurgia endoscópica dos seios, HRQL – qualidade de vida relacionada à saúde

7-3-7-3 Pólipos nasais

A solução salina foi usada como um tratamento de controle em ensaios sobre polipose nasal com esteróide tópico, mas não há ensaios controlados sobre o tratamento com somente solução salina/ solução salina hipertônica na polipose nasal.

7-3-7-4 Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais das lavagens nasais com solução salina e solução salina hipertônica não são geralmente relatados. Entretanto, um ensaio randomizado, controlado comparando a solução salina isotônica e hipertônica para rinosinusite aguda ou resfriado comum relatou taxa significativamente maior de irritação nasal para a solução salina hipertônica (32% vs. 13% para solução salina, respectivamente), enquanto nariz seco foi mais comum em pacientes usando solução salina (36%), do que naqueles usando solução salina hipertônica (21%) (662).

Os efeitos colaterais incomuns foram náusea causada pela drenagem, queimação, tosse, sonolência e lacrimação. Interessantemente, os efeitos colaterais da HS foram menos comuns no tratamento da rinosinusite crônica (6 meses): irritação nasal, queimação nasal, lacrimação, sangramentos nasais, dor de cabeça ou drenagem nasal foram relatados por 23% dos indivíduos, 80% daqueles que relataram efeitos colaterais, consideraram os mesmos como não significativos (666) .

7-3-8 Capsaicina

A capsaicina, a substância ativa da pimenta vermelha, é uma neurotoxina que esgota a substância P com algumas outras neurocininas e neuropeptídeos, resultando em um dano de longa duração dos axônios não-mielinizados e dos axônios escassamente mielinizados quando aplicada repetidamente na mucosa respiratória. A substância P demonstrou-se eficaz na redução dos sintomas nasais após aplicações tópicas cumulativas no tratamento da rinite hiperreativa não-alérgica, provavelmente atuando como desensibilizadora da

mucosa nasal devido à depleção da SP e neurocininas. A hipótese de que a inflamação neurogênica pode desempenhar um papel na patogênese dos pólipos nasais resultou em ensaios sobre o tratamento da polipose nasal com capsaicina.

Entretanto, a capsaicina demonstrou ser um antagonista potente do fator nuclear kappa B (NF κ B) e ativador proteína-11 (AP-1) in-vitro e em modelo animal, e parece que estes efeitos antiinflamatórios não são mediados através de receptor TRPV1, o que pode ser um modo alternativo de ação nos pólipos nasais (673-678).

7-3-8-1 Rinossinusite aguda e crônica sem pólipos nasais

Nenhum ensaio sobre o tratamento de rinossinusite aguda ou crônica com capsaicina pôde ser encontrado.

7-3-8-2 Pólipo nasais

Um estudo de caso (III) por Filiaci et al. demonstrou redução significativa do tamanho dos pólipos nasais após cinco aplicações (semanas) tópicas de solução de capsaicina (30 mmol/L) em pacientes com polipose nasal (679). Os autores observaram eosinofilia nasal aumentada após o tratamento, que não era correlata ao tamanho do pólipo. Um estudo de caso por Baudoin et al. demonstrou redução significativa da polipose sinonasal após 5 dias consecutivos de tratamento com doses crescentes (30-100 mmol/L) de capsaicina tópica na polipose sólida medida por varreduras de CT no início e após 4 semanas (III) (680). ECP na lavagem nasal não foi influenciada pelo tratamento. A proteção contra reincidência de pólipo após a cirurgia endonasal por 5 aplicações tópicas de capsaicina em 51 pacientes após a cirurgia com um acompanhamento de 9 meses confirmou a proteção significativa contra reincidência e patência nasal significativamente melhor no grupo ativo em um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (Ib) por Zheng et al (681). Os autores usaram solução de capsaicina etanol 70% 3x10⁻⁶E ml, o que pode explicar a alta taxa de reincidência no grupo de controle após a ESS, que recebeu somente etanol 70%. Eles observaram 40% de pólipos estágio 0 (Malm) e 45% estágio 1 no grupo de tratamento ativo, enquanto os controles demonstraram 45% estágio 2 e 40% estágio 3 da polipose após o tratamento na observação de 9 meses. O baixo custo do tratamento com capsaicina foi observado como uma certa vantagem em comparação com os outros tratamentos pós-operatórios. Uma vez que a capsaicina é um antagonista NF kappa B in-vitro, alguns outros modos de ação podem ser propostos (678).

7-3-8-2 Efeitos colaterais

O efeito colateral mais comum após a aplicação nasal de capsaicina, se não anteriormente anestesiado topicamente, é a sensação de queimação grave no nariz e lábios e lacrimação. Entretanto, a anestesia nasal tópica prévia com spray de xylocaína 10% em ensaio controlado por placebo encobriu completamente o tratamento ativo (682). Nos ensaios de tratamento com capsaicina nasal para rinite idiopática alguns outros efeitos colaterais foram relatados: dispnéia, dor de cabeça, tosse, epistaxe, secura da mucosa nasal e exantema (683, 684).

7-3-9 Furosemida

A proteção contra resposta hiperreativa às diferentes provocações (propranolol (685); metabisulfeto(686); exercício (687) em asmáticos foi determinada após a inalação de furosemida, sugerindo efeito broncoprotetores, similares ao efeito das cromonas. A exocitose de histamina dos mastócitos de ratos foi protegida pela furosemida in-vitro (688). Ela apresentou um efeito antiinflamatório através da inibição da produção e liberação de citocinas, interleucina (IL)-6, IL-8, e fator alfa de necrose tumoral das células mononucleares periféricas in-vitro (689).

7-3-9-1 Rinossinusite aguda e crônica sem pólipos nasais

Nenhum ensaio sobre o tratamento de rinossinusite aguda ou crônica com furosemida pôde ser encontrado.

7-3-9-2 Pólipos nasais

A proteção contra reincidência de pólipos nasal após cirurgia com acompanhamento de 1-9 anos, comparável ao efeito do esteróide tópico, foi demonstrada após aplicação tópica de furosemida em 97 pacientes pós-cirurgia vs. furoato de mometasona em 33 pacientes, em um ensaio prospectivo, não randomizado, controlado (IIa) por Passali et al (690), anteriormente relatado pelo mesmo grupo em um estudo de caso. As recidivas foram registradas em 17,5% no grupo de tratamento com furosemida, 24,2% no grupo de tratamento com mometasona e 30% no grupo sem tratamento, sugerindo que a furosemida, como uma medicação muito mais barata que os esteróides, pode ser considerada no tratamento de proteção contra reincidência de pólipos.

Um recente ensaio randomizado, controlado comparou o efeito do tratamento pré-operatório a curto prazo com metilprednisolona (1mg/kg) oral vs. inalação de 10 ml de solução de furosemida de 6,6 micromolar em 40 pacientes com polipose nasal. Nenhuma diferença foi encontrada entre as duas modalidades de tratamento após 7 dias de tratamento, em termos de redução do tamanho do pólipo na endoscopia, pontuação de sintomas nasais (exceto para olfação, que era melhor no grupo recebendo esteróides) e sangramento intra-operatório. A análise patohistológica dos pólipos na cirurgia sugeriu forte efeito antiinflamatório do esteróide oral (em termos de redução da contagem de eosinófilos), enquanto o tratamento com furosemida demonstrou efeito somente no edema (691).

Entretanto, ensaios randomizados, controlados por placebo, especialmente tratamento a longo prazo, estão faltando.

7-3-10 Inibidores da bomba de prótons

Diversos ensaios durante a última década indicaram a associação entre o refluxo extra-esofágico e a doença da via aérea e o efeito benéfico do tratamento com PPI nos sintomas da via aérea superior, incluindo alguns sintomas de rinossinusite crônica, foi sugerido. Entretanto, o nível de evidência para a relação de causa-e-efeito entre a doença de refluxo e a rinossinusite crônica ainda é baixo e os mecanismos patogênicos envolvidos, mesmo em populações selecionadas, são incertos. O DNA da helicobacter pylori, detectado em 11% (692) a 33% (693) das amostras sinusais, respectivamente, dos pacientes com CRS,

mas não controles, não comprova qualquer papel patogênico desta bactéria, nem mesmo a ergologia atual do refluxo. O gotejamento pós-nasal, um sintoma relevantes da CRS, foi estabelecido como um dos sintomas respondendo ao tratamento com PPI. Entretanto, a sensação de gotejamento pós-nasal (PND) foi confirmada em grupos de pacientes com rinite idiopática, sem evidência de rinosinusite, e em pacientes sem rinite e sinusite (694), e maior exposição ao ácido gástrico foi demonstrada em pacientes com PND do que nos controles. Uma vez que o tratamento com PPI reduz a acidez, é um dileta determinar se a PPI atua na sinusite, rinosinusite ou sensação de PND. A maioria das revisões sobre a evidência atual da associação entre o refluxo e a doença dos seios defende maior qualidade dos ensaios controlados sobre etiologia e tratamento, na população adulta e pediátrica. Uma vez que o tratamento com PPI da doença de refluxo extra-esofágico (como laringite) tem como base o regime de alta dose a longo prazo, os efeitos colaterais em potencial devem ser considerados.

7-3-10-1 Rinosinusite aguda

Não existe qualquer ensaios com inibidores da bomba de prótons para rinosinusite aguda

7-3-10-2 Rinosinusite crônica

Não há qualquer evidência dos benefícios na população geral sofrendo de rinosinusite após o tratamento com inibidores da bomba de prótons, enquanto melhora subjetiva foi observada em pacientes com refluxo laringofaríngeo (provado por medidor de pH) e rinosinusite. Evidência de grau C para uma associação positiva entre o refluxo gastroesofágico e a rinosinusite foi encontrada em uma meta-análise da literatura para esta comorbidade (57 artigos passaram por triagem, 14 artigos inclusos) (695, 696)). Diversos ensaios de caso de rinosinusite, especialmente pediátrica (695), testaram a eficácia do tratamento anti-refluxo com inibidores da bomba de prótons no curso clínico e sintomas de rinosinusite. As taxas elevadas de refluxo foram detectadas na rinosinusite crônica em adultos que não apresentaram resposta ao tratamento padrão (697, 698). Espera-se pesquisa adicional neste campo e o referido tratamento deve ser justificado através de ensaios randomizados e controlados.

Ensaio não-controlados, especialmente em crianças, indicam o efeito de alguns sintomas da rinosinusite, presumivelmente gotejamento pós-nasal e tosse. Entretanto, uma meta-análise recente de ensaios randomizados, controlados sobre os desfechos do tratamento de tosse não-específica com inibidores da bomba de prótons confirmou que não existe evidência suficiente para concluir definitivamente que o tratamento do refluxo com PPI é universalmente benéfico para tosse associada com o refluxo em adultos. O efeito benéfico somente foi observado em sub-análises e seu efeito foi pequeno (699).

7-3-10-3 Pólipos nasais

Não existem dados sobre os inibidores da bomba de prótons na polipose nasal.

7-3-11 Antileucotrienos

Os leucotrienos são regulados de forma crescente na asma e na polipose nasal, especialmente na doença sensível à aspirina. Estudos abertos sugerem que os

antileucotrienos podem ser benéficos na polipose nasal Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, Mastalerz L, Pinis G, Swanson LJ, Boodhoo TI, Wright S, Dube LM, Dahlen SE. Os benefícios de adicionar o inibidor de da 5-lipoxigenase zileuton para a terapia convencional em asmáticos intolerantes à aspirina. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1187-94

(1) (700) .No último estudo, o benefício ocorreu no trato respiratório superior e inferior, mas foi maior no último e o benefício não foi confirmado com a população sensível à aspirina. Dois recentes estudos duplo-cegos confirmaram que o montelucaste melhora a função nasal em asmáticos sensíveis à aspirina (3) e que melhora a qualidade de vida (4).

7-3-11-1 Rinossinusite aguda

Nenhum ensaio foi realizado sobre o tratamento com antileucotrienos na rinossinusite aguda.

7-3-11-2 Rinossinusite crônica e pólipos nasais

O tratamento com antileucotrieno em 36 pacientes com rinossinusite crônica e polipose nasal, adicionado ao tratamento padrão, resultou em melhora estatisticamente significativa nas pontuações para dor de cabeça, dor e pressão facial, desconforto no ouvido, dor dentária, descarga nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, congestão e obstrução nasal, olfato e febre. A melhora geral foi observada por 72% dos pacientes e efeitos colaterais ocorreram em 11% dos pacientes (701). Em um grupo selecionados de 15 trios de pacientes ASA, a adição do tratamento com antileucotrienos em 9/15 com sinusite apresentando melhora e benefício geral em 12/15 pacientes, que foi confirmado por endoscopia (702). Em um grupo de pacientes com polipose nasal, a melhora subjetiva significativa nos sintomas nasais ocorreu em 64% dos pacientes tolerantes à aspirina e 50% dos pacientes sensíveis à aspirina. Melhora significativa no pico de fluxo ocorreu somente nos pacientes tolerantes à aspirina, enquanto a rinometria acústica, o pico de fluxo inspiratório nasal e os níveis de óxido nítrico não mudaram (700) (700).

Os resultados destes três estudos indicam que existe uma necessidade de ensaios controlados sobre o tratamento com antileucotrieno na rinossinusite crônica e polipose nasal.

7-3-12 Dessensibilização à aspirina

7-3-12-1 Rinossinusite aguda e crônica sem pólipos nasais

Nenhum ensaio controlado de dessensibilização à aspirina para rinossinusite aguda e crônica foi encontrado.

7-3-12-2 Rinossinusite crônica e pólipos nasais com intolerância à aspirina

A dessensibilização sistêmica à aspirina ou tratamento com lisina-aspirina tópica pode envolver proteção contra rinossinusite crônica com reincidência de polipose nasal. Entretanto, nenhum ensaio randomizado, controlado foi realizado e somente um ensaio não-randomizado, controlado demonstrou controle duvidoso.

Sessenta e cinco pacientes sensíveis à aspirina foram submetidos a provocação com aspirina, seguida por dessensibilização à aspirina e tratamento diário com aspirina durante 1 a 6 anos (média, 3,1 anos). Ocorreram reduções significativas nos números de infecções dos seios por anos e uma melhora no olfato. Os números de cirurgias dos seios e pólipos por ano foram significativamente reduzidas e as doses de corticosteróides orais foram significativamente reduzidos. Ocorreram reduções nas hospitalizações para o tratamento de asma por ano e redução no uso de corticosteróides sistemáticos (703-705).

Nucera et al. acompanhou três grupos de pacientes com polipose nasal (cerca de 50% sensíveis à aspirina), o primeiro com 76 pacientes com polipectomia nasal consecutiva que foram submetidos a uma terapia com acetilsalicilato de lisina tópico posteriormente, o segundo com 49 pacientes recebendo 40 mg de triancinolona atrasada (“polipectomia médica”) e também terapia adicional com acetilsalicilato de lisina e o terceiro com 191 pacientes de controle que foram submetidos somente a polipectomia, mas não receberam placebo. O grupo tratado com acetilsalicilato de lisina pós-cirurgia apresentou uma taxa de reincidência de 6,9% após 1 ano e 65% após seis anos pós-cirurgia, enquanto os controles apresentaram reincidência de 51,3% em 1 ano e 93,5% em seis anos após a operação, indicando uma proteção significativa contra a reincidência do tratamento com acetilsalicilato de lisina. A terapia com corticóide sistêmico e a terapia nasal com acetilsalicilato de lisina resultaram em 33% com tamanho do pólipo inalterado após três anos em comparação com 15% no grupo operado de não tratado, mas isto não foi estatisticamente significativo (706).

Um ensaio de caso controlado dobre o tratamento com lisina-aspirina em uma narina e placebo na outra em 13 pacientes com polipose nasal bilateral resultou em reincidência retardada do pólipo, e 8 permaneceram sem sintomas durante o período de observação de 15 meses, que foi significativamente melhor do que os resultados dos pacientes anteriormente tratados com esteróides para proteção contra reincidência. A endoscopia e a rinometria acústica indicaram menor tamanho dos pólipos no lado tratado com aspirina (707).

Um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado por placebo não provou qualquer benefício significativo de 16 mg de lisina-aspirina intranasal a cada 48 horas, em comparação com o tratamento com placebo, em pacientes sensíveis à aspirina, após 6 meses de tratamento (708). As pontuações de sintomas subjetivos, rinometria acústica, PNIF e PEF não apresentaram diferenças entre o tratamento ativo e com placebo. Entretanto, os desfechos finais foram analisados em somente 11 pacientes disponíveis e a análise patohistológica revelou redução significativa do receptor CylLT 1 na mucosa do turbinado dos pacientes com tratamento ativo, em comparação com o placebo, por isso ensaios adicionais foram sugeridos.

7-3-13 Fitopreparados

O tratamento da rinossinusite pela medicina alternativa, incluindo preparados herbáticos é comum na população geral. Um estudo por entrevista em uma população randomizada

amostrada por telefone sofrendo de rinosinusite crônica e asma revelou que 24% estavam tomando preparados herbáticos (709). A falta de ensaios randomizados, controlados comparando este tratamento ao medicamento padrão para rinosinusite deveria ser uma preocupação para os profissionais de saúde.

7-3-13-1 Rinosinusite aguda

Um preparado padrão com óleo de mirtol comprovou ser superior aos outros óleos essenciais e ambos eram superiores ao placebo no ensaio randomizado, controlado por placebo para rinosinusite aguda sem complicações. A necessidade do tratamento antibiótico após o mitrol foi de 23%, em comparação com 40% para o placebo (710).

Com a *andrographis paniculata* em uma combinação fixa Kan Jang demonstrou sintomas nasais e dor de cabeça significativamente melhores na rinosinusite aguda em comparação com o placebo (711){Gabrielian, 2002 #539.

7-3-13-2 Rinosinusite crônica

Guaifenesin, um fitopreparado conhecido por suas propriedades mucolíticas, foi testado em um RC Tem uma população selecionada de pacientes com HIV com rinosinusite crônica, demonstrando uma melhora 20% maior nas pontuações subjetivas em comparação com o placebo nesta população {Wawrose, 1992 #2292}(712).

7-3-13-3 Pólipos nasais

Nenhum ensaio controlado sobre o tratamento de pólipos nasais com fitopreparados foi encontrado.

7-3-14 Conclusão

Os resultados estão resumidos na próxima tabela.

Tabela 7-9. Outros gerenciamentos médicos para rinossinusite. Resultados dos estudos de tratamento resumidos

Tratamento	Aguda	Evidência	Importância clínica	Crônica	Evidência	Importância clínica	Pólipo nasal	Evidência	Importância clínica
Descongestionante	1 RCT, 1 CT	B	Não	Nenhum ensaio			Nenhum ensaio		
Mucolítico	1 RCT	B	Não	1 caso	Não	Não	Nenhum ensaio		
Fitomedicina	1 RCT (mirtol)	B	Não	1 CT	C	Não	Nenhum ensaio		
Lisado bacteriano	2 RCT recorrente	A	Sim	1 RCT	B	Não	Nenhum ensaio		
Imunomodulação	Nenhum ensaio			1 RCT	B	Não	Nenhum ensaio		
Anti-histamínico	1 RCT alérgico	B	Não	Nenhum ensaio			1 RCT alérgico	B	Não
antimicótico	Nenhum ensaio			4 RCT (3 tópicos, 1 oral)	A	Não	3 RCT	A	Não
Lavagem antral	1 RCT	B	Não	1 RCT	B	Não	Nenhum ensaio		
ducha isotônica	Nenhum ensaio			3 RCT	A	Sim	Nenhum ensaio		
Ducha hipertônica	1 RCT	B	Sim	3 RCT	A	Não	Nenhum ensaio		
Antileucotrieno	Nenhum ensaio			1 caso	C	Não	3 casos	C	Não
Inibidor de bomba de próton	Nenhum ensaio			3 casos	C	Não	Nenhum ensaio		
Lisina-aspirina	Nenhum ensaio			Nenhum ensaio			1 RCT 2 CT 1 caso	B	Sim
Furosemida	Nenhum ensaio			Nenhum ensaio			1 RCT (abreviado) 1 CT 1 caso	B	Sim
Capsaicina	Nenhum ensaio			Nenhum ensaio			1 RCT 1 caso	B	Não

Existe evidência com base em pesquisa (nível **B**) para uso adjunto de solução salina hipertônica/nomotônica no tratamento de rinossinusite crônica (<4 ensaios controlados [CT]), mas não rinossinusite aguda.

Não existe evidência para o uso de descongestionantes e lavagem antral no tratamento de rinossinusite aguda (713). Existe evidência com base em pesquisa (nível **B**) em crianças para o uso seletivo de lisado bacteriano no tratamento de rinossinusite aguda recorrente (3 RCTs multicêntricos). Existe evidência de nível **C** (limitada) para o uso de mucolíticos no tratamento de rinossinusite aguda (ensaio clínico controlado, 1 RCT a favor e 1 RCT

contra na rinosinusite pediátrica). Existe evidência de nível B para o uso de anti-histamínicos na rinosinusite aguda em pacientes com rinite alérgica (1 RCT multicêntrico controlado por placebo).

Existe evidência de nível C (limitada) para o uso de antimicóticos na rinosinusite mucina eosinofílica (2 ensaios de caso). Entretanto, 2 ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo não demonstraram benefício após 3 meses de anfotericina B tópica em relação ao placebo, enquanto 1 ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo demonstrou somente redução significativa do espessamento da mucosa nas varreduras por CT dos seios e pontuações de endoscopia reduzidas, em comparação com o placebo, após 6 meses de anfotericina B tópica, sem efeito nos sintomas.

Existe evidência de nível B para o uso de capsaicina e furosemida na proteção contra reincidência de polipose nasal (1 RCT para capsaicina, 2 CT para furosemida). Existe ainda evidência de nível C para lisina-aspirina como uma proteção contra a reincidência de pólipos. Existe evidência de nível C para o uso de antileucocitrinas em pacientes com polipose nasal para o alívio dos sintomas nasais.

Existe evidência de nível C para o uso de inibidores de bomba de próton em pacientes com rinosinusite crônica e refluxo gastroesofágico.

7-4 Cirurgia com base em evidência para rinosinusite

7-4-1 Introdução

7-4-1-1 Histórico

Historicamente, a cirurgia *convencional* dos seios tinha como objetivo drenar as secreções sinusais purulentas e remover a mucosa doente dos seios. O método consistia na ressecção do turbinado médio, com exenteração radical do labirinto etmoidal e uma grande antróstomia do meato médio (714). A olho nu, os principais procedimentos cirúrgicos realizados através das narinas (*endonasal*) provaram ser inseguros. Eles foram abandonados em favor dos procedimentos cirúrgicos externos incluindo a abordagem transoral de Caldwell Luc e a frontoetmoidectomia transfacial (715). O conceito da cirurgia dos seios mudou fundamentalmente, quando Messerklinger revelou os caminhos fisiológicos do transporte mucociliar e ventilação dos seios (716). Não a remoção, mas a recuperação da mucosa sinusal doente através da restauração da ventilação e do transporte mucociliar através óstios naturais tornou-se o objetivo da cirurgia (717, 718). Isto pode ser conseguido através de ressecções cirúrgicas, *funcionais* limitadas ao longo dos caminhos mucociliares. Entretanto, a cirurgia ao longo dos caminhos fisiológicos não é compatível com a abordagem externa. Simultaneamente com a compreensão melhorada da fisiologia dos seios, endoscópios rígidos tornaram-se disponíveis, o que permitiu uma cirurgia endonasal *endoscópica* segura. O conceito de desenvolvimento da cirurgia endoscópica funcional dos seios, (FESS), a técnica de Messerklinger, se espalhou por todo o mundo através dos esforços de Stammberger e Kennedy. Ela foi amplamente aceita nos anos 80 e avaliada em diversos estudos clínicos (718, 719).

7-4-1-2 Fatores relevantes

Vários fatores influenciam nos resultados da cirurgia dos seios (445). Fatores dependentes do paciente incluem idade, extensão e duração da doença, cirurgia anterior, subgrupo da doença (com pólipos, sem pólipos), doenças concomitantes (intolerância à ASA, fibrose cística, alergia, asma) e etiologias específicas (origem dentária, doença autoimune, deficiência imunológica). Os fatores cirúrgicos relevantes incluem a abordagem (externa ou endonasal), o objetivo da cirurgia (funcional versus convencional), a extensão da intervenção cirúrgica (polipectomia, técnica de cirurgia nos seios minimamente invasiva, infundibulotomia, esenoetmoidectomia, cirurgia de deformidades nasais adicionais), o modo de visualização e iluminação (olho nu e luz de cabeça, lupas, endoscópio, microscópio), e instrumentos empregados (cego, afiado, com motor, laser). Além disso, a terapia medicamentosa pós-operatória pode alterar o desfecho. Devido a esta variedade de confundidores, é complexo obter grupos homogêneos de pacientes com procedimentos terapêuticos comparáveis para avaliação imparcial dos resultados.

7-4-1-3 EBM – problemas cirúrgicos

Recentemente, diretrizes para a realização de ensaios clínicos de doença dos seios foram publicadas, (593, 594) entretanto, quando comparados com ensaios da droga, problemas específicos sobre a realização de ensaios cirúrgicos ainda permanecem (720, 721). Em

geral, a cirurgia é difícil de ser dosada ou padronizada, especialmente em ensaios multicêntricos e o tipo de tratamento é difícil de ocultar (cego). A randomização pode atribuir problemas éticos, exceto se critérios limitados de inclusão forem estabelecidos, o que pode interferir no recrutamento de participantes. Investigador com baixo orçamento iniciou ensaios não monitorados por organizações profissionais de pesquisa clínica são a regra. Como consequência, somente algumas publicações qualificam-se para avaliação com base em evidência e freqüentemente os estudos incluídos são designados com níveis baixos de evidência (722, 723) (724). A generalidade dos estudos de cirurgia dos seios é adicionalmente limitada, uma vez que a cirurgia é indicada nos pacientes selecionados não suficientemente responsivos ao tratamento médico e o tratamento pós-operatório influenciará no desfecho.

7-4-2 Cirurgia na rinosinusite aguda.

Até o momento, não existem dados avaliáveis para julgar o papel da cirurgia na rinosinusite aguda. Para intervenções cirúrgicas nas complicações da rinosinusite aguda favor consultar o capítulo 8.

7-4-3 Cirurgia na rinosinusite crônica e polipose nasal sem reação ao tratamento médico

7-4-3-1 Revisões sobre a efetividade geral da cirurgia dos seios

Em uma revisão inicial, séries de casos (nível IV) de cirurgia endoscópica dos seios foram avaliadas e comparadas com as técnicas convencionais. Em pacientes com CRS com pólipos, as taxas gerais de sucesso variando de 60 a 80% foram relatadas. As complicações relatadas representavam menos de 1% (715).

Terris e Davidson analisaram 10 grandes séries (1x nível III e 9x nível IV) com um total de 1.713 pacientes, que demonstraram uma taxa média de melhora de 91% (73-97,5%). Subjetivamente, 63% dos pacientes relataram um ótimo resultado (resolução completa), 28% um bom resultado (melhora, mas não resolução) e 9% um resultado insatisfatório (nenhuma resolução ou piora). Doze por cento dos pacientes necessitaram de cirurgia de revisão e grandes complicações ocorreram em 1,6% dos pacientes (725).

Em 2001, estudos cirúrgicos com pacientes com CRS foram revisados no contexto de medicamento com base na evidência. Taxas de melhora variaram de 80 a 95% foram relatadas. O autor exemplificou que independente dos avanços na avaliação do estado de saúde, as séries de casos pré-tratamento versus pós tratamento predominantemente não controlados atingiram somente níveis baixos de evidência. As comparações prospectivas das opções cirúrgicas funcionais e convencionais atingiram melhores níveis de evidência e demonstraram vantagens para a abordagem funcional (724).

Em uma revisão sistemática da efetividade clínica da cirurgia endoscópica funcional dos seios para tratar CRS com pólipos, 444 artigos passaram por triagem e 33 artigos foram

avaliados (723). As principais razões para exclusão foram caráter da narrativa da publicação, menos de 50 pacientes com pólipos e técnica cirúrgica não-FESS. Os estudos elegíveis incluíam 3 ensaios randomizados e controlados (n=240), 3 estudos comparativos não-randomizados (n=2699) e 27 séries de casos (n=8208) publicados entre 1978 e 2001. Preferivelmente de forma consistente, os pacientes julgaram seus sintomas como “melhores” ou “muito melhores” em 75 a 95 por cento. A porcentagem das complicações gerais era de 1,4% para FESS em comparação com 0,8% para procedimentos convencionais.

Em uma meta-análise recente, o impacto da cirurgia endoscópica dos seios nos sintomas sinusais e na qualidade de vida foi avaliado em adultos após o tratamento médico fracassado (445). Quarenta e cinco dos 886 artigos que passaram por triagem foram inclusos para revisão completa. As razões para exclusão não foram detalhadas. Dos artigos inclusos, 1 artigo qualificava para nível de evidência 2, 42 para nível de evidência 3 e 2 para nível de evidência 5. No estudo de nível II citado nesta revisão, as pontuações de sintoma e qualidade de vida foram avaliados de forma prospectiva antes e depois da cirurgia. Sem randomização, um grupo paralelo tratamento medicinalmente com valores de pontuação substancialmente baixos foi comparado e revelou baixas pontuações de melhora (414).

Em 2000, a Unidade de Efetividade Clínica do Royal College of Surgeons of England realizou uma Auditoria Comparativa Nacional da Cirurgia para Polipose Nasal e Rinossinusite Crônica incluindo o artigo de 298 consultores trabalhando em 87 hospitais na Inglaterra e País de Gales. Os pacientes sendo submetidos a cirurgia foram inscritos de forma prospectiva e acompanhados em 1 e 12 e 36 meses pós-cirurgia usando o SNOT-22 como a principal medição de desfecho (447). Dois terços (2176) dos 3128 pacientes participando deste estudo apresentavam pólipos nasais. Todas as formas de cirurgia foram incluídas apesar da maioria delas ter sido realizada endoscopicamente. No geral, ocorreu um alto nível de satisfação com a cirurgia independente de se ela foi realizada endoscopicamente ou não e melhoras clinicamente significativas nas pontuações do SNOT-22 foram demonstradas em 3, 12 e 36 meses, embora tenha acontecido certa deterioração durante este intervalo. Os pacientes com pólipos se beneficiaram mais da cirurgia do que aqueles com rinossinusite crônica sem pólipos. A cirurgia de revisão foi indicada a 3,7% em 12 meses e 11,4% em 36 meses. Grandes complicações foram raras **(Nível IIb)**.

Conclusão: a alta consistência dos resultados em milhares de pacientes avaliados sugeriu que os pacientes selecionados com CRS com ou sem pólipos nasais se beneficiam da cirurgia dos seios, que é uma modalidade de tratamento segura.

Tabela 7-10. Resultados subjetivos após cirurgia endoscópica dos seios

Primeiro autor	Ano do relato	Número de pacientes	Melhora	Acompanhamento
Kennedy et al (719)	1987	75	92%	0,3-2,75 anos
Hosemann et al (726)	1988	220	81,8%	4,3 anos
Hoffman e May (727)	1989	100	98% (10 revisados)	0,75 anos
Rice (728)	1989	100	83% (7% revisados)	2 anos
Schaefer et al (729)	1989	100	83%	0,4 anos
Levine (730)	1990	221	80% (CRS) 88% (NP)	1,4 anos
Mathews et al (731)	1991	155	91%	1 ano
Stammberger e Posawetz (732)	1990	500	95%	0,75-10 anos
Wigand e Hosemann (733)	1991	84	83%	1 ano
Kennedy (440)	1992	120	85%	1:5 anos (média)
Vleming (734)	1993	92	85%	3,6 anos
Schaitkin et al (735)	1993	100	98%	0,75 anos
Lund e Mackay (736)	1994	650	87%	0,5 anos
Danielson e Olofsson (737)	1996	226	49% assintomáticos 25% melhora 15% pequena melhora 0% piora	1-5 anos Média 3 anos 5 meses
Weber et al (738)	1997	170	89%	1,6 - 10 anos
Senior et al (739)	1998	72 (a partir do coorte original de 120 Kennedy)	98% (18% revisado)	Média de 7,8 anos
Sobol et al (740)	1998	393	81% 70% (4% revisado)	6 meses 12 meses
Jakobsen e Svendstrup (741)	2000	237	45% totalmente satisfeito 44% melhora	1 ano

7-4-3-2 Tratamento médico e cirúrgico combinado vs. tratamento médico único

Em dois estudos abertos por Lildholt et al., injeções únicas de 14 mg de betametasona foram comparadas à alça para polipectomia nasal sem qualquer diferença no desfecho 12 meses após o tratamento com esteróides locais subsequentes nos dois grupos, conforme medido pela pontuação média nasal ou pontuação média do olfato (421, 562).

Em um estudo por Blomqvist et al, 32 pacientes foram pré-tratados com esteróides sistêmicos (prednisolona por quatorze dias) e budesonida por 4 semanas (742). Depois

disso a FESS foi realizada de um lado enquanto o outro lado permanecia intocado utilizando um desenho randomizado, prospectivo de amostras combinadas. Após a cirurgia, os esteróides intranasais foram administrados por um período adicional de 12 meses dos dois lados. O olfato foi testado para cada narina separadamente. Ele melhorou após o tratamento com esteróides sistêmicos e locais sem melhora adicional no lado operado. A cirurgia apresentou um efeito benéfico adicional na obstrução e secreção nasal que persistiu durante o período do estudo. Vinte e cinco por cento dos pacientes necessitaram de cirurgia também do lado que não havia sido operado. Os autores concluíram que o tratamento cirúrgico é indicado após o tratamento com esteróide, caso a obstrução nasal persista, mas não se a hiposmia for o sintoma primário (Nível Ib).

Em um ensaio prospectivo, randomizado, controlado, os pacientes receberam um regime de 6 semanas de dexametasona-21-isonicotinato e spray de cloridrato de tramazolina (DRS) e uma ducha nasal alcalina durante uma fase de introdução (461). Noventa pacientes que permaneceram sintomáticos após este tratamento foram randomizados no estudo. No grupo randomizado medicamente, todos os pacientes receberam um curso de 12 semanas de eritromicina, ducha nasal alcalina e preparados intranasais de corticosteróides. No grupo randomizado cirurgicamente, a FESS foi realizada adaptada para a extensão da doença. Após a cirurgia endoscópica dos seios, todos os pacientes receberam um curso de 2 semanas de eritromicina, spray de DRS e ducha nasal alcalina, seguido por um curso de 3 meses de spray intranasal de propionato de fluticasona. Depois disso, o spray tópico de corticosteróide foi administrado, se necessário. Os parâmetros de desfecho incluídos no SNOT-20, SF-36, NO nasal e medições por rinometria acústica. Nas visitas de acompanhamento após 6 meses e 1 ano, ambos os braços de tratamento relataram parâmetros de desfecho com melhora significativa, sem qualquer diferença significativa sendo encontrada entre os grupos médicos e cirúrgicos ($P > ,05$), exceto para o volume nasal total, no qual o tratamento cirúrgico demonstrou mais melhoras (Nível Ib).

Conclusão: na maioria dos paciente com CRS, o tratamento médico é tão eficaz quando o tratamento cirúrgico depois de um ano. A cirurgia dos seios deve ser reservada aos pacientes que não responderam satisfatoriamente ao tratamento médico após 3 meses de terapia.

7-4-3-3 Modalidades cirúrgicas

7-4-3-3-1 Abordagem endonasal versus externa

Nenhum estudo comparando a cirurgia endonasal com a frontoetmoidectomia externa foi encontrado. Em diversos estudos, a cirurgia endonasal sinusal foi comparada com a abordagem de Caldwell-Luc.

Penttila e colegas randomizaram 150 pacientes após terapia antimicrobiana e irrigações antrais para sinusite maxilar crônica sem sucesso para cirurgia endonasal sinusal endoscópica (n=75) ou uma abordagem externa de Caldwell Luc (n=75). As alterações da porcentagem das pontuações de sintomas antes e um ano após a cirurgia foram avaliadas (Nível Ib). A cirurgia endoscópica funcional dos seios revelou vantagens significativas no alívio da obstrução nasal, hiposmia e rinorréia, mas não da dor facial. O julgamento geral dos pacientes e a taxa de complicações também favoreceu significativamente a abordagem endonasal (743, 744). A população do estudo foi reavaliada 5 a 9 anos depois com um questionários. 85% dos antigos participantes do estudo responderam. Nos dois grupos cirúrgicos, aproximadamente 80% estavam assintomáticos ou melhoraram claramente com diferenças relevantes entre os grupos (743, 744). Entretanto, uma dor pós-operatória na bochecha e sensação alterada às mudanças de temperatura foram observadas em 23% do grupo C-L.

A histopatologia das espécimes de seio maxilar obtidas antes e 1 ano após a cirurgia de pacientes de dois braços de tratamento dos estudos de Penttila foi avaliada por Forsgren et al., indicando uma maior redução nos parâmetros inflamatório na mucosa do seio maxilar após a abordagem externa de Caldwell-Luc (745).

Em uma avaliação retrospectiva, Unlu e colegas selecionaram de forma aleatória 37 casos operados com a abordagem de Caldwell-Luc e 40 casos de ESS (746). O desfecho foi avaliado com endoscopia nasal e varreduras por CT. A CT estava normal em 12% dos lados operados com a abordagem de Caldwell-Luc em comparação com 75% dos lados onde foi aplicada a ESS. A endoscopia revelou uma taxa de patência das janelas em 48% dos lados operados com a abordagem de Caldwell-Luc e 86,7% nos lados onde foi aplicada a ESS. Os autores concluíram a abordagem endonasal é superior. (Nível III).

Mais recentemente, uma revisão sistemática da eficácia clínica da polipectomia endoscópica foi realizada por Dalziel e colegas na estrutura do programa de Avaliação de Tecnologia de Saúde de R&D NHS (723). Esta considerou 33 estudos publicados que haviam inscrito mais de 50 pacientes, compondo três RCTs, três ensaios de controle não randomizados e vinte e sete casos incluindo diversas das referências já discutidas. A reincidência da doença foi de 8% para FESS em comparação com 14% para a abordagem de Caldwell-Luc.

Conclusão: embora o alívio a longo prazo do sintoma na sinusite maxilar crônica possa ser obtido pela abordagem endonasal e de Caldwell-Luc, a abordagem de Caldwell-Luc possui um maior risco de inchaço facial e irritação do nervo trigeminal pós-operatório. Em contraste com a cirurgia endonasal sinusal, o desfecho da abordagem de Caldwell-Luc para a doença do seio etmóide é insuficientemente validada. Estudos comparativos do desfecho para as abordagens frontoetmoidais externas não estão disponíveis atualmente.

7-4-3-3-2 Comparando cirurgia endonasal sinusal funcional com a cirurgia endonasal convencional

As técnicas cirúrgicas endonasais convencionais incluem irrigação do seio maxilar, polipectomia (alça) simples, antróstomia do meato inferior e esfenotmoidectomia transnasal radical com ou sem ressecção do turbinado médio.

Oitenta e nove pacientes com sinusite crônica confirmada para o seio maxilar foram inscritos em um ensaio prospectivo, randomizado, controlado (747). 45 pacientes receberam somente irrigação sinusal e 44 pacientes irrigação sinusal seguida por FESS e foram acompanhados em intervalos regulares de até um ano. A análise por protocolo incluía 36 pacientes para “irrigação somente” e 41 pacientes para “irrigação e FESS”. Em 13 pacientes para “irrigação somente” e 2 pacientes para “irrigação e FESS”, uma segunda cirurgia foi realizada devido à falta de eficácia. Os desfechos para descarga purulenta e perda do olfato demonstraram melhora significativa no grupo de “irrigação e FESS” em comparação com aqueles obtidos somente por irrigação sinusal após a observação de um ano. As pontuações para os outros sintomas de sinusite não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A irrigação sinusal combinada com 10 dias de antibióticos de largo espectro evitou cirurgia mais extensiva em 58% dos pacientes no acompanhamento de um ano (Nível Ib).

Em um ensaio randomizado, controlado, de 25 pacientes após cirurgia endoscópica dos seios comparados com 25 após cirurgia convencional (748). A cirurgia convencional incluía punctura antral, etmoidectomia intranasal e procedimentos de Caldwell-Luc. O acompanhamento variou em 15-33 meses com uma média de 19 meses, no final do qual 76% do grupo endoscópico apresentou alívio completo dos sintomas, 16% alívio parcial e 8% nenhum alívio em comparação com 60%, 16%, 24% no grupo tratado convencionalmente. Este estudo foi invalidado pelo método enganoso de randomização, falta de informações sobre os parâmetros da doença na linha de base e homogeneidade dos grupos de pacientes e uma grande variabilidade de procedimentos realizados (nenhum nível atribuído).

Na revisão sistemática da eficácia clínica da polipectomia endoscópica por Dalziel e colegas, a reincidência de pólipos foi de 28% para etmoidectomia endoscópica em comparação com 35% para polipectomia intranasal (723).

Browne e colegas (446) analisaram 1848 pacientes com pólipos nasais, um subgrupo de 3128 pacientes que participaram da Auditoria Comparativa Nacional para Polipose Nasal e Rinossinusite (447). Neste grande estudo prospectivo de observação, a designação dos indivíduos em um grupo tratado versus um grupo de controle foi fora do controle do investigador. Entre vários outros fatores, a extensão da cirurgia foi avaliada. Em sua avaliação, os autores compararam os pacientes após uma polipectomia simples com pacientes que receberam cirurgia endoscópica funcional dos seios além do tratamento médico. A pontuação SNOT aumentou com dois itens adicionais servindo como principal

parâmetro de desfecho. Vários parâmetros de doença foram distribuídos de forma homogenia nos dois grupos de tratamento com uma tendência em relação ao maior tamanho do pólipó no grupo de somente polipectomia. As pontuações de SNOT não diferiram significativamente entre os dois braços de tratamento após 12 e 36 meses, se ajustadas para os confundidores relevantes. A cirurgia de revisão foi realizada com maior frequência no grupo de somente polipectomia nos primeiros 12 meses após a cirurgia ($p=0,04$), mas esta diferença não foi significativa em 36 meses. As taxas de complicações não diferiram significativamente.

Em um ensaio prospectivo controlado, Arnes e co-autores realizaram uma antrostomia do meato inferior em um lado e uma antrostomia do meato médio na cavidade nasal oposto em 38 pacientes com sinusite maxilar crônica (749). A lateralidade foi randomizada. Após um período de observação variando entre 1 e 5 anos, nenhuma diferença significativa de lados nas pontuações de sintomas ou descobertas radiológicas foram observadas.

Tabela 7-11. Resultados subjetivos após a etmoidectomia intranasal convencional

Primeiro autor	Ano relatado	Número de pacientes	Melhora	Acompanhamento
Eichel (750)	1982	46	83%	3-8 anos
Taylor et al (751)	1982	80	70%	1-10 anos
Stevens e Blair (752)	1988	87	75%	0,5-11 anos
Friedman e Katsantonis, 1990 (753)	1990	1037	85%	8 anos
Sogg, 1989 (754)	1989	146	69%	6-13 anos
Lawson, 1991 (755)	1991	90	73%	3,5 anos

7-4-3-3-3 Extensão da cirurgia

Adaptada à extensão da doença.

(MIST, Infundibulotomia, Infundibulotomia, antrostomia média e inferior, polipectomia nasal)

As modificações à técnica padrão de FESS foram estudadas em diversos ensaios clínicos randomizados (756). Um estudo multicêntrico (Ib) comparou a abordagem ESS limitada versus estendida em 65 pacientes com um acompanhamento a longo prazo avaliando as pontuações de sintomas subjetivos, tempo de trânsito nasomucociliar) e descobertas endoscópicas que não demonstraram diferenças significativas entre os dois grupos embora o número de pacientes fosse pequeno para análise estatística (756).

Nayak et al. testou a assim chamada cirurgia nasossinusal funcional (FENS – abordagem limitada do etmóide combinada com cirurgia endoscópica do septo) para o que

descreveram como rinosinusite crônica associada à alergia em um ensaio randomizado, controlado (Ib) através de pontuações análogas visuais de sintomas e endoscopia. Os resultados indicaram que a FENS é superior à FESS para esta população selecionada com CRS (757).

Procedimentos mais conservadores, por exemplo, cirurgia dos seios minimamente invasiva (MIST) apresentou desfechos subjetivos similares como a ESS convencional e um estudo prospectivo não randomizado em 85 pacientes com rinosinusite crônica (nível III), mas os resultados devem ser validados por um RCT (758).

Alguns autores defendem a ressecção parcial do turbinado médio para ampliar a abordagem cirúrgica (759), enquanto outros a modificaram somente em caso de anomalias e deixaram o máximo possível do turbinado médio intacto como marco no caso de necessidade de cirurgia de revisão [Lit]. Em um estudo prospectivo com 100 pacientes de FESS, Giacchi e co-autores preservaram o turbinado médio de um lado e o realizaram a ressecção parcial do outro. Os autores não observaram qualquer diferença nos parâmetros de desfecho estudados (760).

Em um ensaio prospectivo, randomizado, controlado, uncinectomia foi realizada em 295 pacientes com sinusite maxilar crônica (761). Em 140 paciente, uma grande janela no meato médio foi criada unilateral ou bilateralmente, considerado que em 140 pacientes pequenas janelas antrais no meato médio foram produzidas. Em 170 pacientes, nenhuma CT pré-operatória estava disponível. As visitas de acompanhamento foram feitas por 133 (45%) pacientes 12 a 38 meses após a cirurgia. Os parâmetros de desfecho incluíram julgamento pelos pacientes da alteração do sintoma (ausente, melhorou, inalterado, piorou) e várias descobertas endoscópicas. O alívio dos sintomas não dependeu do tamanho da janela. Não é mencionado, se a tentativa cirúrgica de criar uma janela maior finalmente levou a maiores aberturas de antrostomia nem se isto influenciou na aparência do meato médio no acompanhamento. Embora não significativo, os pacientes que finalmente apresentavam diâmetros maiores da janela tendiam a falhar. A cicatrização do meato médio, lateralização do turbinado com aderências e remanescentes aduncos estavam associados aos piores desfechos.

Tabela 7-12. Rinossinusite crônica e asma brônquica: Efeitos de diversos procedimentos dos seios paranasais sobre a função pulmonar (Nível II/III)

Autor	Pacientes (idade)	Procedimento	Intervalo pós-operatório	Resultados	Comentários
Brown et al, 1979 (762)	101 pacientes com triade ASA ^a (10-74 anos)	Polipectomia ^b	12 meses	Clinicamente ^c 32% melhor, 53% inalterado, 15% pior.	60% das passagens nasais livres no pós-operatório
Jäntti-Alanko et al, 1989 (353)	34 paciente	Polipectomia	48 meses	Clinicamente: 59% melhor, 29% inalterado, 12% pior	
English, 1986 (763)	205 pacientes com triade ASA ^a (91% adultos)	Caldwell-Luc ^b	6-156 meses	Função pulmonar: 98% melhor, 2% inalterado, 0% pior	Esteróides reduzidos em 84%
Nishioka et al, 1994 (94)	20 pacientes (16-72 anos)	Etmoidectomia endonasal parcial	12 meses	Clinicamente: 95% melhor	90% de obstrução nasal pré-op.
Friedman et al, 1982 (764)	50 pacientes	Etmoidectomia endonasal	6-36 meses	Clinicamente: 93% cortisona reduzida	100% de obstrução nasal pré-op
Hosemann et al, 1990 (765)	13 pacientes (27-75 anos)	Etmoidectomia endoscópica	12 meses	Função pulmonar/medicação: 77% melhor, 15% inalterada, 8% pior	
Ilberg, 1994 (766)	32 pacientes	Etmoidectomia endoscópica	36 meses	Clinicamente: 50% melhor	
Jankowski et al, 1992 (767)	50 pacientes	Etmoidectomia endoscópica	18 meses	Função pulmonar / Clinicamente: 91% melhor, 9% inalterada	
Korchia et al, 1992 (768)	25 pacientes	Etmoidectomia endoscópica	1 ano	Clinicamente: 66% inalterado, 29% melhor, 5% pior	Função pulmonar 100% inalterada
Dunlop et al, 1999 (769)	50 pacientes (17-74 anos)	Etmoidectomia endoscópica	1 ano	Clinicamente: 40% melhor 20% menos inalador de esteróide 28% menos broncodilatador sig menos esteróides orais com internações hospitalares	
Goldstein et al, 1999 (770)	13	Etmoidectomia endoscópica	Média de 33 meses	1/13 demonstrou melhora objetiva ou subjetiva	

Autor	Pacientes (idade)	Procedimento	Intervalo pós-operatório	Resultados	Comentários
Ikeda et al 1999, (771)	21-15 6	Cirurgia endoscópica dos seios controles	6 meses	ESS: ?pico de fluxo ? esteróides controles: sem alteração	
Palmer et al, 2001 (772)	15	Cirurgia endoscópica dos seios	1 ano	? esteróides ? antibióticos	
Wreesman et al, 2001 (773)	82	Procedimento de Denker	?	Melhora clínica	CRS refratária /Polipóides
Batra et al, 2003 (774)	17 9 tríades ASA	Etmoidectomia endoscópica	1 ano	Clinicamente 76% melhor FEV ₁ ^d menor 71% menos esteróide	tríade ASA piorou

^a tríade ASA: asma + rinosinusite crônica + intolerância à aspirina; ^b Procedimentos endonasais adicionais ao etmoidal; ^c Clinicamente: investigação clínica (avaliação com base no questionamento do paciente, consumo de medicamento, internações hospitalares, etc.); ^d FEV₁: volume expiratório forçado (l/s); ^e Variável: diversos procedimento, técnica de operação incerta

7-4-3-3-4 Instrumentação

Nos últimos anos, diversos instrumentos foram desenvolvidos para facilitar o acesso ao recesso frontal e ao seio esfenóide. O fórceps de corte pode melhorar a ressecção mucosal controlada e ajudar a evitar a ruptura mucosal. Instrumentos com motor, tais como também podem facilitar a ressecção controlada, principalmente os grandes pólipos intranasais. A sucção/irrigação contínua dos microfragmentadores pode melhorar a visualização do campo cirúrgico. Além disso, lasers foram utilizados para excisões mucosais e remoção óssea. Dado o número de dispositivos disponíveis, somente alguns estudos comparativos foram publicados.

7-7-3-3-5-1 Laser

Um ensaio randomizado, controlado testou os desfechos para o laser de holmium-YAG em 32 pacientes com CRS sendo submetidos a ESS (randomização – um lado convencional, laser contralateral). O uso do laser de holmium-YAG na ESS resultou em perda sanguínea significativamente menor durante a cirurgia e menos formação de crosta no pós-operatório do que a ESS convencional, mas desfechos subjetivos a longo prazo não apresentaram diferenças significativas entre os métodos (nível Ib).

Em uma organização experimental similar, a utilização de laser de KTP na cirurgia endoscópica dos seios em 24 pacientes (775). A FESS assistida por laser foi realizada de um lado e a FESS com instrumento convencional do outro lado. Os sintomas do paciente foram registrados usando um questionário auto-administrado no pré-operatório e no pós-operatório nas semanas 1, 4, 12 e 24. Dos parâmetros avaliados no curso da cura, o edema prevaleceu no lado onde o laser foi utilizando, enquanto a formação de crosta foi

característica no local operado de forma tradicional. No geral, a FESS assistida por laser foi tão eficaz quanto a cirurgia endonasal dos seios com instrumentos convencionais. As desvantagens do procedimento assistido por laser incluíam o investimento para o instrumento, o tempo adicional necessário para a cirurgia a laser (nível Ib).

7-4-3-3-5-2 Instrumentos com Motor

Um grupo de 250 pacientes sendo submetidos a cirurgia com um microfragmentadores foi retrospectivamente comparado com um grupo de 225 pacientes sendo submetidos aos procedimentos tradicionais (776). O uso de microfragmentador demonstrou recuperação mais rápida com menor formação de crosta do que as técnicas padrão, assim como sangramento reduzido, formação de sinéquia, lateralização do turbinado médio e reoclusão do óstio (nível III)

Em um estudo prospectivo, randomizado, Selivanova et al. foi capaz de demonstrar uma vantagem dos fragmentadores mecânicos em relação à instrumentação convencional (nível Ib) (777).

Hackman revisou os efeitos positivos e negativos no tecido secundários à instrumentação com motor (778). Os autores concluíram que os microfragmentadores continuarão a melhorar o campo da cirurgia endoscópica, oferecendo campos cirúrgicos mais limpos e causando menos trauma no tecido quando em mãos experientes. Entretanto, a gravidade das complicações, incluindo o potencial para a aspiração rápida de conteúdos cerebrais e orbitais quando as lâminas são violadas, deve ser percebido e respeitado (nenhum nível atribuído).

7-4-3-3-5-3 Instrumentos de corte

Cem pacientes consecutivos, que foram submetidos ao procedimento bilateral de Cirurgia Endoscópica dos Seios, receberam acompanhamento de forma prospectiva e duplo-cega (779). Os fórceps de corte foi usado aleatoriamente de um lado e fórceps de não-corte do outro. Os sintomas lateralizados (dor de cabeça, pressão maxilar, obstrução nasal e secreções) e descobertas endoscópicas (secreção, pus, sangue, crostas, edema, pólipos e aderência) foram avaliados dos dois lados 1 ano após a cirurgia. Os dois tipos de instrumentos ofereceram situações de cura satisfatórias. Nenhuma diferença significativa na pontuação endoscópica e sintoma global entre os 2 tipos de instrumentos foi encontrada (nível Ib).

Conclusão: a cirurgia endonasal assistida por laser, instrumentos com motor ou fórceps afiado oferece algumas vantagens em relação aos instrumentos convencionais e pode estar associada a alguns riscos em particular. Atualmente, não existem evidências suficientes que eles melhorem os desfechos da cirurgia dos seios.

7-4-3-4 Comparando o desfecho da cirurgia em subgrupos de CRS

7-4-3-4-1 Pólipos sim/não

Em uma análise retrospectiva de dados coletados em perspectiva comparando dois grupos de pacientes diagnosticados com CRS com (n=78) e sem pólipos nasais (n=123) que foram submetidos à administração cirúrgica com um período de acompanhamento de no mínimo 1 ano. Os parâmetros do desfecho incluíram o questionário de Teste de Desfecho Sinonasal (SNOT-20), o sistema de pontuação de CT de Lund-Mackay e a necessidade de cirurgia de revisão (780). Os autores concluíram que a presença dos pólipos nasais apresentavam um impacto negativo significativo nos pacientes com CRS. Os pacientes com pólipos nasais apresentavam sintomas mais graves com menor melhora após a intervenção cirúrgica, maiores pontuações de CT na apresentação e uma necessidade significativamente maior para cirurgia de revisão.

No geral, havia um maior nível de satisfação com a cirurgia independente de se ela fosse realizada endoscopicamente ou não e melhora clinicamente significativa nas pontuações do SNOT-22 foi demonstrada em 3 e 12 meses, embora tenha ocorrido certa deterioração durante este intervalo (446). Todos os pacientes com pólipos se beneficiaram mais da cirurgia do que aqueles com rinosinusite crônica com o benefício aumentando conforme a extensão do pólipo aumentava. 8,7% dos pacientes foram submetidos ou aguardavam pela cirurgia de revisão em 12 meses.

Conclusão: Os parâmetros da doença incluindo pontuações de CT e algumas pontuações de sintomas parecem ser piores nos pacientes com CRS com pólipos do que nos pacientes com CRS sem pólipos, mas a alteração (melhora) após a cirurgia é equivalente ou até mesmo melhor no pacientes com pólipos.

7-4-3-5 Influência das doenças concomitantes no desfecho da cirurgia dos seios

7-4-3-5-1 Asma

Existem relatórios conflitantes se a asma concomitante altera os desfechos da cirurgia dos seios em pacientes com CRS (781). Em uma análise prospectiva de desfecho, 79 pacientes foram submetidos a cirurgia endoscópica dos seios para CRS. Em um subgrupo de 22 pacientes com CRS com asma concomitante, mais reincidências e pior melhora da pontuação de sintomas foram observadas (nível III).

A asma concomitante estava associada com piores descobertas endoscópicas pós-cirúrgicas em duas análises retrospectivas (445, 782), mas não com outros parâmetros de desfecho.

Conclusão: atualmente a evidência não está clara de que os pacientes com CRS com asma se beneficiam menos da cirurgia dos seios do que os pacientes sem asma em no que diz respeito aos sintomas da CRS.

7-4-3-5-2 Intolerância à ASA

Em uma análise multivariada de 119 pacientes adultos com CRS acompanhados prospectivamente por 1,4 +/- 0,35 anos, a intolerância à ASA era a única condição concomitante piorando significativamente o desfecho da cirurgia dos seios (445).

A relação da asma/ sensibilidade à aspirina sobre os resultados cirúrgicos e os efeitos da cirurgia no trato respiratório inferior é discutida. Um estudo prospectivo de 120 pacientes sustentou que quando a extensão da doença foi considerada, a asma per se não afetava adversamente o desfecho (440) (Nível II).

Entretanto, como uma conclusão disto, a reincidência especialmente no grupo sensível à aspirina é provavelmente maior (Nível III) (783). Isto pode ser compensando, até certo ponto, a curto prazo, pela extensão da cirurgia.

No geral, efeito da cirurgia sinonasal na função respiratória tem sido positivo (354).

Dezoito pacientes com um histórico de intolerância ao ácido acetilsalisílico (ASA) e 22 com sinusite crônica, com ou sem asma, que também foram submetidos à ESS, foram avaliados retrospectivamente (784). Pacientes com a tríade ASA foram submetidos a um grande número de operações repetidas. Os autores concluíram que os pacientes com a tríade ASA respondiam de forma menos adequada à intervenção cirúrgica (nível IV).

Em outra revisão retrospectiva de gráfico, 17 pacientes que foram submetidos à ESS com pólipos nasais e asma esteróide-dependente com ou sem sensibilidade à aspirina e um acompanhamento pós-operatório de no mínimo 1 ano foram avaliados (774). Nove pacientes apresentavam sensibilidade à ASA e oito pacientes eram tolerantes à ASA. As pontuações de Lund-Mackay pós-operatórias foram estatisticamente menores para os 17 pacientes ($P < ,0001$). O grupo apresentou melhora no volume expiratório forçado pós-operatório em 1 segundo (FEV1) ($P < ,014$). Doze dos 17 (70,6%) apresentaram redução no uso de esteróide sistêmico ($P < ,048$). Os pacientes sensíveis à ASA não apresentaram uma melhora estatística no FEV1 pós-operatório ($P > ,08$) e nos sintomas sinonasais ($P > ,16$) em comparação com o grupo tolerante à ASA (nível IV)

Pacientes com sensibilidade à aspirina e pacientes com um histórico de cirurgia anterior tenderam a obter menos benefícios da cirurgia sinonasal em termos de melhora dos sintomas (Nível II) (446).

Conclusão: pacientes com intolerância à ASA aparentemente se beneficiam da cirurgia dos seios, mas menos do que os pacientes sem intolerância à ASA.

7-4-3-5-3 Alergia

Um histórico de alergia estava correlacionado com uma menor melhora dos sintomas em uma avaliação retrospectiva (782), mas não apresentava influência relevante na CT, nas descobertas endoscópicas, nas pontuações de QoL ou qualquer outra avaliação pré- ou pós-operatória (445).

Conclusão: atualmente não existe evidência suficiente de que a alergia piora o desfecho da cirurgia dos seios.

7-4-3-5-4 Fibrose cística

A partir de um coorte de 650 pacientes sendo submetidos à ESS para CRS, 28 pacientes sofriam de fibrose cística e 14 de deficiência imunológica (736) (Nível III). Enquanto a melhora subjetiva geral era menor do que no coorte como um todo (91% de melhora), 54% daqueles com fibrose cística e 79% daqueles com deficiência imunológica obtiveram benefício significativo no acompanhamento de seis meses. O pequeno número de artigos concentrando-se na fibrose cística se preocuparam principalmente com a população pediátrica.

Halvorsen et al relatou 16 adultos com fibrose cística e rinossinusite crônica/poliposenasal combinadas com complicações pulmonares (785). O estudo considerou a função pulmonar após a cirurgia endoscópica dos seios e as descobertas preliminares sugeriram uma melhora nos dois sintomas da rinossinusite e tolerância a exercício (Nível III).

Os autores realizaram cirurgia endoscópica dos seios em 46 pacientes com fibrose cística com rinossinusite polipóide crônica (786). O acompanhamento variou de 1 mês a 6 anos (média, 28,2 meses). No geral, 50% dos paciente sofreram reincidência da gravidade pré-operatórios ou tiveram que ser submetidos a um segundo procedimento endoscópico sinusal.

Devido aos problemas médicos subjacentes, tais como coagulopatias adquiridas e doença pulmonar avançada, a morbidez perioperatória suposta como maior neste grupo (787). A incidência e tipo de complicações associados aos pacientes com CF sendo submetidos à ESS em 41 pacientes com CF realizada por um único cirurgião durante um período de 34 meses foi a taxa de complicação de 11,5%, incluindo dois casos de epistaxe, um caso de equimose periorbital e um caso de hemorragia pulmonar. As complicações tardias incluíam um caso de epistaxe e um caso de cicatrização intranasal (nível IV).

A cirurgia dos seios foi realizada em 37 pacientes com fibrose cística após transplante de pulmão. A cirurgia dos seios foi bem sucedida em 54% e parcialmente bem sucedida em 27% dos pacientes (788). Uma correlação significativa entre os aspirados negativos dos seios e BAL negativo e entre os aspirados positivos dos seios e BAL positivo ($P < 0,0001$) foi descoberta. A administração sinusal bem sucedida resultou em uma menor incidência de traqueobronquite e pneumonia ($P = 0,009$) e uma tendência para uma baixa incidência de síndrome de bronquiolite obliterante ($P = 0,23$) (Nível IV).

Revisão de 10 anos (789)

FESS com subseqüentes lavagens antrais antimicrobianas mensais ($n = 32$) foram comparadas com um grupo de controle histórico recebendo cirurgia convencional dos seios sem lavagens pós-operatórias ($n = 19$) (790). Os pacientes tratados convencionalmente foram submetidos a um ou mais dos seguintes procedimentos: polipectomia, etmoidectomia, antrostomia ou operação de Caldwell-Luc. O grupo de FESS foi submetido a menos cirurgias por paciente e uma redução em relação à cirurgia repetida em 1 ano (10% vs 47%) e 2 anos (22% vs 72%)

Entre 1989 e 2000, 12 crianças foram submetidas à cirurgia endoscópica radial dos seios para polipose nasal (791). Ocorreu uma boa melhora pró-operatória em todas as crianças; entretanto, 7 eventualmente necessitaram de cirurgia de revisão devido à reincidência de pólipos nasais. O intervalo médio entre as cirurgias de seios repetidas foi de 4 anos (variação, 18 meses a mais de 6 anos) (nível IV)

Conclusão: o perfil bacteriano da via aérea superior pode refletir aquele observado nas vias aéreas inferiores e freqüentemente inclui pseudomonas aeruginosa e toxoplasma. Uma variação de abordagens cirúrgicas foi usada neste grupo resultando na melhora dos sintomas com altas taxas de recidiva de aproximadamente 50%. A cirurgia mais radical não foi associada a melhores resultados.

7-4-3-5-5 Outras doenças concomitantes

Os autores revisaram retrospectivamente sua experiência em realizar cirurgia endoscópica dos seios em 16 pacientes com deficiência imunológica adquirida (AIDS) (101). Em um tempo médio de acompanhamento de 16 meses, 14 dos pacientes submetidos a cirurgia endoscópica dos seios relataram melhora em relação a sua condição pré-operatória. Os autores concluíram que os pacientes com AIDS e sinusite crônica podem se beneficiar dos procedimentos endoscópicos dos seios.

(792)

(793)

(794)

(795)

7-4-3-5-6 A cirurgia dos seios influencia o curso da asma

Os autores acompanharam o curso clínico de 19 pacientes com CRS e asma que foram submetidos a ESS para rinossinusite (796). Eles observaram uma melhora significativa nos sintomas diurnos e noturnos da asma. Melhoras nas pontuações dos medicamentos para asma e sintomas individuais de asma. Os testes de função pulmonar não mudaram (nível IV).

Em uma análise prospectiva de desfecho, 79 pacientes foram submetidos a cirurgia endoscópica dos seios para CRS (781). Vinte e oito pacientes com sintomas de asma foram avaliados antes e depois da cirurgia, usando pico de fluxo (litro/segundo) e pontuações de medicação. Os pacientes apresentaram melhoras em termos de sintomas de asma pico de fluxo e pontuação de medicamento. (nível IV).

7-4-3-6 Cirurgia de revisão

(797)

(798)

(799)

(800)

(801)

(802)

(803)

7-4-3-7 Idades especiais

7-4-3-7-1 Crianças

(804)

(805)

7-4-3-7-2 Idosos

(806)

(807)

(808)

7-4-4 Conclusão

A cirurgia é geralmente reservada para a rinossinusite que não apresenta resposta ao tratamento médico conservador ou rinossinusite associada a complicações. Em conclusão, os ensaios apresentando altos níveis de demonstrações de evidência para eficácia da cirurgia para rinossinusite estão em falta, conforme já concluído por Lund em 2001 (724). Poucos estudos de cirurgia sinonasal são designados como RCTs e aqueles que são deveriam ter uma maior qualidade. A falta de consistência entre os estudos (critério de inclusão-exclusão, estadiamento, pontuações, questionários, etc.) e números inadequados para estatísticas sólidas são os principais obstáculos destes ensaios. Além disso, a experiência de um rinocirurgião endoscópico deve ser estabelecida antes que possa comparar os resultados de diferentes estudos (809) embora tenham ocorrido algumas tentativas de observar a “linha de aprendizado” através das taxas de complicações (Stankiewicz). Possuímos uma grande qualidade de evidência de baixo nível de que a ESS é um procedimento seguro que melhora as pontuações de sintomas da rinossinusite, HRQL e alguns critérios objetivos (ver Capítulo 7-5-3) em pacientes adultos com baixo risco. Entretanto, pelo menos dois estudo demonstraram que a terapia médica agressiva oferecer resultados similares durante um período de um ano (461, 810) (Nível IIb) salientando a necessidade de destinar a cirurgia a aqueles que fracassaram na terapia médica. Os pacientes de “alto risco” devem ser tratados com medicação agressiva a longo prazo antes e depois da cirurgia e representam um grupo diferente quando avaliando os estudos.

7-5 Tratamento cirúrgico vs tratamento médico na CRS /NP

7-5-1 Tratamento cirúrgico vs esteróides em NP

Em dois estudos abertos por Lildholt et al (421, 562), injeções simples de 14 mg de betametasona foram comparadas a polipectomia intranasal sem qualquer diferença no desfecho 12 meses após o tratamento com esteróides locais subsequentes nos dois grupos, conforme medido pela pontuação média nasal ou pontuação média de olfato. Em um estudo por Blomqvist et al (742), 32 pacientes foram pré-tratados com esteróides sistêmicos (prednisolona por quatorze dias) e budesonida por 4 semanas depois da qual a FESS unilateral foi realizada e os esteróides intranasais administrados por um adicional de 12 meses dos dois lados. O olfato melhorou após o tratamento com esteróides locais e sistêmicos. A cirurgia apresentou um efeito benéfico adicional na obstrução nasal e secreção que persistiu durante o período do estudo, mas nenhum efeito adicional foi observado no olfato. Os autores concluíram que o tratamento cirúrgico é indicado após o tratamento com esteróides, se a obstrução nasal persistir, mas não se a hiposmia for o sintoma primário (Nível III).

O efeito da cirurgia radical versus esteróides sistêmicos na polipose nasal também foi tratado por Jankowski & Bodino (811). Em um estudo prospectivo, 24 pacientes receberam prednisolona oral (60mg/dia por 7 dias). Os sintomas foram avaliados com VAS pré e pós-tratamento e dois meses depois todos foram submetidos a etmoidectomia

radical (nasalização) com outro VAS realizado em 1,3,6,9 e 12 meses. Uma boa resposta foi inicialmente observada, especialmente em relação ao olfato após os esteróides orais, mas isto estava piorando no momento em que a cirurgia foi realizada. Após a cirurgia (que também foi acompanhada por uma injeção de depósito de triamcinolona), a melhora do sintoma, incluindo olfato, foi mantida até o final do estudo.

Todos os pacientes continuaram a receber esteróides tópicos. (Nível III). O efeito confuso da triamcinolona era, em parte, contestado por um segundo coorte de pacientes (25 anósmico e 7 hipósmicos) que receberam somente cirurgia e apresentaram resultados comparáveis, mas nenhuma randomização foi realizada.

7-5-2 Cirurgia vs esteróides em CRS

Para nosso conhecimento, nenhum estudo foi publicado até o momento comparando a cirurgia e os corticosteróides tópicos no tratamento de CRS.

7-5-3 Cirurgia vs antibióticos em CRS

Um estudo comparando a cirurgia com tratamento antibiótico a longo prazo em pacientes com CRS com e sem NP (461) randomizou noventa pacientes para terapia médica ou cirúrgica após um período de inserção de 6 semanas com medicamento tópico. A terapia médica era composta de um curso de três meses de antibiótico macrólido e a cirurgia foi realizada endoscopicamente por dois cirurgiões seniores. Cada paciente passou por três avaliações: antes de iniciar o tratamento, após 6 meses e após 1 ano usando pontuações análogas visuais, Teste de Desfecho Sinonasal (SNOT-20), o Formulário Abreviado de Pesquisa de Saúde 36the (SF-36), óxido nítrico expirado, rinometria acústica, tempo de clearance da sacarina e endoscopia nasal. Além disso, o efeito no trato respiratório inferior foi avaliado nos asmáticos usando o controle de sintomas, FEV1, pico de fluxo, uso de medicação e hospitalização. O tratamento médico e cirúrgico da CRS melhorou significativamente quase todos os parâmetros subjetivos e objetivos da CRS ($P < ,01$), sem diferenças significativas sendo encontradas nos grupos médicos e cirúrgicos ($P > ,05$), exceto para o volume nasal total na CRS com os grupos com ($P < ,01$) e sem polipose ($P < ,01$), nos quais o tratamento cirúrgico demonstrou maiores alterações. Havia evidência subjetiva e objetiva da melhora no trato respiratório inferior (812) com o controle da asma melhorando significativamente após as duas modalidades de tratamento, mas foi melhor mantida no grupo médico, principalmente no subgrupo com polipose nasal. O tratamento médico foi superior ao cirúrgico em relação à diminuição do óxido nítrico expirado e da FEV1 aumentada nos pacientes com pólipos.

8 Complicações da rinossinusite e pólipos nasais

8-1 Introdução

Na era pré-antibiótico, as complicações da rinossinusite representavam eventos clínicos extremamente comuns e perigosos. Hoje, graças a métodos de diagnósticos mais confiáveis (CT, MRI) e a uma grande variedade de antibióticos, sua incidência e mortalidade relacionada diminuíram dramaticamente. Entretanto, em alguns casos, se a infecção dos seios não é tratada ou é tratada inadequadamente, ainda é possível desenvolver complicações (813). Em pacientes afetados pela rinossinusite bacteriana aguda com expansão intracraniana independente da terapia antibiótica, ainda existe uma alta incidência de morbidez e taxa de mortalidade, estimada entre 5% e 10% (814).

As complicações da rinossinusite são classicamente definidas como **orbitais, ósseas e endocranianas** (814) embora raramente algumas complicações incomuns possam se desenvolver (Tabela 2) (815-819).

Um teste extremamente útil, embora não específico, é a contagem de leucócitos que, se elevado na rinossinusite sem resposta ao tratamento, sugere fortemente uma complicação.

8-2 Epidemiologia das complicações

Os dados epidemiológicos relacionados às complicações da rinossinusite variam amplamente e não há qualquer consenso sobre a prevalência exata dos diferentes tipos de complicações. Além disso, a relação entre a rinossinusite aguda ou crônica e as diversas complicações não é claramente definida na literatura. Isto está provavelmente relacionado aos diferentes números e métodos de Amostragem de pacientes nos diversos estudos e a demografia local não é levada em consideração. Por estes motivos, conforme a tabela 8-1 apresenta claramente, uma tentativa de comparar os diferentes dados epidemiológicos disponível é difícil.

Tabela 8-1. Dados epidemiológicos das complicações na rinossinusite

Autor	País	Idade	Patologia	Pts	% total de complicações	Orbital	Intracraniana	Óssea	Tecido mole
Mortimore, 1999 (820)	África do Sul	Adultos	Pansinusite aguda	87	72,4% (63/87)				
Ogunleye, 2001 (821)	Nigéria	Adultos	Pansinusite aguda/crônica	90	37% (33/90)	41%	5%	32%	18%
Eufinger, 2001 (822)	Alemanha	Adultos/crianças	Pansinusite aguda	36	75% (27/36)	58% (20+1/36)	11% (3+1/36)		8,4% (3/36)
Kuranov, 2001 (823)	Rússia	Adultos	Rinossinusite			0,8%	0,01%		
Gallagher, 1998 (824)	EUA	Adultos	Rinossinusite	176			8,5% (15/176)		

Autor	País	Idade	Patologia	Pts	% total de complicações	Orbital	Intracraniana	Óssea	Tecido mole
Clayman, 1991 (825)	EUA	Adultos	Rinossinusite crônica/ aguda	649			3,7% (24/649)		
Lerner, 1995 (826)	EUA	Crianças	Rinossinusite	443			3% (14/443)		

Por exemplo, enquanto a porcentagem é similar em dois estudos que comparam dois grupos diferentes de pacientes selecionados afetados pela pansinusite (72,4% e 75%, respectivamente) (472,473), a porcentagem em outro (821) é similar (37%); isto é provavelmente devido ao fato de que nesta amostra, tanto a doença aguda quanto a crônica foram estudadas, considerando que os outros dois autores se concentraram nos casos agudos.

Em outra amostra misturada (aguda e crônica), Clayman destacou a frequência das complicações intracranianas em pacientes com rinossinusite complicada como cerca de 3,7 %, mas nenhum dado relacionado à prevalência global das complicações foram apresentadas em seu trabalho (825).

8-3 Complicações orbitais

8-3-1 Sistêmicas

Caso haja uma complicação na rinossinusite, os olhos estão geralmente envolvidos (822, Hytonen, 2000 #8423) especialmente em etmoides, considerando que isto é raro na infecção esfenoidal (827). A expansão da infecção diretamente através da lâmina papirácea fina e geralmente deisciente (827); ou através das veias (828) ocorre com relativa facilidade.

De acordo com a classificação de Chandler as complicações orbitais podem progredir nas seguintes etapas (829):

- celulite periorbital** (edema pré-septal),
- celulite orbital,**
- abscesso subperiosteal,**
- abscesso orbital** ou **fleimão** e
- trombose do seio cavernoso** (813, 830).

Além disso, as complicações orbitais especialmente em crianças, geralmente ocorrem sem dor (831) + Oxford LE et al, Otolaryngol, HNS, 2005, 32-37. O envolvimento orbital é manifestado por inchaço, exoftalmo e movimentos intra-oculares dos olhos prejudicados (832). A celulite periorbital ou orbital pode resultar da expansão direta ou vascular da infecção dos seios. Uma vez que a expansão da infecção dos seios através da órbita segue um padrão bem descrito, as manifestações iniciais são edema e eritema dos aspectos medianos da pálpebra. A expansão da infecção do seio maxilar ou frontal produz inchaço da pálpebra inferior ou superior, respectivamente (830).

8-3-2 Celulite periorbital

A celulite periorbital (inflamação da pálpebra e conjuntiva) (819) envolve o tecido anterior ao septo orbital e é rapidamente observada na varredura por CT na forma de inchaço do tecido mole. Esta é a complicação mais comum da rinosinusite em crianças (833) e se manifesta como dor orbital, edema blefárico e febre alta (834). A celulite periorbital geralmente responde a um antibiótico oral apropriado para organismos sinusais comuns, mas se não tratada agressivamente, pode se espalhar para além do septo orbital (833).

8-3-3 Celulite orbital

Uma vez que as alterações inflamatórias se espalham além do septo orbital, a proptose se desenvolve junto com algumas limitações do movimento ocular, indicando celulite orbital. Outros sinais são edema conjuntivo (quemose), globo ocular ressaltado (proptose), dor ocular e dor à palpação, e movimento reduzido dos músculos extra-oculares (819, 835).

Esta complicação exige tratamento agressivo com antibióticos intravenosos.

Qualquer criança com rinosinusite e proptose, oftalmoplegia ou acuidade visual reduzida deve realizar uma varredura por CT dos seios com detalhe orbital para distinguir entre um abscesso orbital e periorbital (subperiosteal). As duas condições causam proptose e movimento ocular limitado. A evidência de um abscesso em uma varredura por CT ou descobertas orbitais progressivas após a terapia antibiótica i.v. inicial são indicações para exploração orbital e drenagem. O exame oftalmológico repetido da acuidade visual deve ocorrer e a terapia antibiótica i.v. pode ser convertida em oral quando o paciente não apresenta febre por 48 horas caso os sintomas e sinais oftalmológicos estão sendo resolvidos (833).

8-3-4 Abscesso subperiosteal ou orbital

As características clínicas de um abscesso subperiosteal são edema, quemose e proptose da pálpebra com limitação da motilidade ocular e como uma consequência da paralisia do músculo extra-ocular, o globo torna-se fixo (oftalmoplegia) e a acuidade visual diminui.

Um **abscesso orbital** geralmente resulta de um atraso no diagnóstico ou a imunossupressão do paciente (834) com uma frequência de 9% e 8,3% (836, 837) nos estudos pediátricos.

Uma varredura por CT dos seios com seqüências orbitais para distinguir entre abscesso orbital e periorbital (subperiosteal) deve ser realizada. A evidência de um abscesso na varredura por CT ou ausência de melhora após 24-48 horas de antibióticos i.v. são indicações para exploração orbital e drenagem. Um oftalmologista deve verificar a acuidade visual a partir dos estágios iniciais da doença e uma terapia i.v. deve abranger os patógenos aeróbicos e anaeróbicos. Ela pode ser convertida para preparado oral quando o paciente não apresentou febre por 48 horas (833).

A cegueira pode resultar da oclusão da artéria central da retina, neurite óptica, ulceração da córnea ou panoftalmite. Neste caso, uma CT geralmente revela edema do músculo reto mediano, lateralização da periorbital e deslocamento do globo para trás e para o lado. Quando a varredura por CT demonstra obliteração do detalhe do músculo extraocular e o nervo óptico através de uma massa confluyente, a celulite orbital evoluiu para um abscesso, no qual às vezes existe ar devido às bactérias anaeróbicas. A septicemia freqüentemente pode espalhar intracranianamente bem como anteriormente na órbita (838).

8-4 Complicações endocranianas

Isto inclui abscessos epidurais ou subdurais, abscesso cerebral, meningite (mais comumente), cerebrite e trombose do seio cavernoso (833, 839, 840).

A apresentação clínica de todas estas complicações é não-específica, sendo caracterizada por febre alta, enxaqueca frontal ou retro-orbital, sinais genéricos de irritação da meninge e vários graus de estado mental alterado (824), enquanto os abscessos intracranianos são geralmente anunciados por sinais de pressão intracraniana aumentada, irritação da meninge e déficit neurológico focal (832). Embora um abscesso intracraniano seja relativamente assintomático, as alterações emocionais e comportamentais sutis geralmente ocorrem demonstrando função neurológica alterada, consciência alterada, instabilidade no andar e dor de cabeça grave e progressiva.(819, 833).

As complicações endocranianas são associadas com maior freqüência à rinosinusite etmoidal ou frontal. As infecções podem proceder das cavidades paranasais para as estruturas endocranianas por duas rotas diferentes: patógenos, iniciando e seio frontal mais comumente ou do etmóide, pode passar através das veias diplóicas para chegar ao cérebro; alternativamente, elas podem atingir as estruturas intracranianas através do desgaste dos ossos sinusais (824).

Todas as complicações endocranianas começam como cerebrite, mas conforme a necrose e liquefação dos tecidos cranianos progride, uma cápsula se desenvolve resultado em abscesso cerebral. Os estudos demonstram uma alta incidência de organismos anaeróbicos ou aeróbicos-anaeróbicos misturados nos pacientes com complicações de CNS.

Tabela 8-2. Complicações endocranianas na rinosinusite

Autor	Número	Complicações	Mortalidade/ Adicionais	Defeitos
Gallagher 1998 (824)	176 pacientes	Meningite representou 18% Abscesso cerebral 14% Abscesso epidural 23%	Mortalidade 7% Morbidez 13%	
Albu 2001 (841)	16 pacientes	6 meningites 6 abscessos do lobo frontal 5 abscessos epidurais 4 abscessos subdurais		

Autor	Número	Complicações	Mortalidade/ Defeitos Adicionais
		2 tromboflebitas do seio cavernoso	
Dunham 1994 (833)		Empiema subdural em 18%	Mortalidade 40% Os pacientes sobreviventes geralmente apresentam incapacidade neurológica
Eufinger 2001 (822)		Meningite, empiema e abscesso cerebral juntos constituem 12% de todas as complicações intracranianas	
Oxford LE, Otolaryngol HNS, 2006, 32-37	18 pacientes (idade média 12 anos)	7 abscessos epidurais 6 abscessos subdurais 2 abscessos intracerebrais 2 meningites 1 tromboflebite do seio cavernoso	
Germiller JA et al, Arch Otolaryngol HNS, 2006	25 pacientes (idade média 13 anos)	13 abscessos epidurais 9 abscessos subdurais 6 meningites 2 encefalites 2 abscessos intracerebrais 2 tromboflebitas do seio cavernoso	Mortalidade 4 %
Quraishi H et al, Int J Ped Otorhinolaryngol 2006	12 pacientes (idade média 14 anos)	2 abscessos do lóbulo frontal 8 abscessos subdurais 1 abscesso subdurais 2 tromboflebitas do seio cavernoso	Mortalidade 8% Morbidez 16 %
Hakim et al, Int J Ped Otorhinolaryngol 2006	8 pacientes (idade média 12 anos)	1 abscesso cerebral 1 infarto cerebral 3 osteomielites do osso frontal 4 abscessos subdurais 4 abscessos subdurais	Ausência de mortalidade

Uma varredura por CT é essencial para o diagnóstico uma vez que permite uma definição extremamente precisa do envolvimento ósseo, considerando que uma MRI é essencial quando existem certos graus de envolvimento dos tecidos moles, tais como uma trombose do seio cavernoso (824). Além disso, no caso de suspeita de meningite, uma punctura lombar poderia ser útil (824) uma vez que um abscesso foi excluído.

A terapia antibiótica i.v. com alta dose a longo prazo seguida de craniotomia e drenagem cirúrgica são geralmente necessárias para o tratamento bem sucedido (836). Os patógenos geralmente envolvidos na patogênese das complicações endocranianas são Streptococcus e espécies de Staphylococcus e anaeróbios (840).

8-5 Trombose do seio cavernoso

Quando as veias adjacentes aos seios paranasais são afetadas, uma expansão adicional pode levar a tromboflebite do seio cavernoso causando septicemia e envolvimento múltiplo do nervo craniano (833). Tal complicação foi estimada em 9% das complicações intracranianas (824, 841) e é felizmente uma complicação rara e dramática da sinusite etmoidal ou esfenoidal. (834).

Os principais sintomas são queda bilateral das pálpebras, exoftalmo, neuralgia do nervo oftálmico, dor de cabeça retroocular com veia profunda atrás da órbita, oftalmoplegia completa, papiledema e sinais de irritação das meninges associada com picos de febre e prostração. (830).

A base do diagnóstico é a varredura por CT de alta resolução com seqüências da órbita (842) que apresenta baixo realce em comparação com a normal (843). Uma taxa de mortalidade de 30% e uma taxa de morbidez de 60% permanecem na população adulta. Nenhum dado está disponível para a população pediátrica na qual a taxa de mortalidade para as complicações intracranianas é de 10% a 20% (844). O uso de anticoagulantes nestes pacientes ainda é controverso (830) mas é provavelmente indicado caso a imagem não apresente evidência de qualquer alteração hemorrágica intracerebral (845).

8-6 Complicações ósseas

A infecção dos seios também pode se estender para o osso produzindo osteomielite e eventualmente envolvendo o cérebro e o sistema nervoso. Mesmo se a expansão intracraniana mais freqüente for devido à sinusite frontal, qualquer infecção dos seios pode levar à referida complicação (830). As complicações ósseas mais comuns são osteomielite dos ossos maxilares (tipicamente na infância) ou frontais (843).

Uma vez que a necrose vascular resulta da osteíte do seio frontal, uma osteomielite da tábua anterior ou posterior do seio frontal é evidente. Na parede anterior, ela se apresenta clinicamente com edema “pastoso” da pele sobre o osso frontal produzindo uma massa (tumor “fofo” de Pott) considerando que a partir da parede posterior a extensão ocorre diretamente ou através da tromboflebite das veias diplóicas sem válvula levando a meningite, abscesso peridural ou abscesso cerebral (830).

Neste contexto, Gallagher (824) revisando os arquivos de 125 pacientes com rinossinusite complicada, descobriu que a osteomielite se desenvolveu em 9% dos casos. As paredes dos seios foram afetadas em 32% dos pacientes nos dados de Ogunleye (821). Lang em 2001 registrou 10 casos de empiema subdural em adultos e crianças secundário à infecção do seio frontal: entre eles 4 apresentaram tumor “fofo” de Pott e 1 apresentava abscesso periorbital (814).

Sinais e sintomas do envolvimento intracraniano são edema do tecido mole (especialmente da pálpebra superior), febre alta, dor de cabeça grave, irritação das meninges, náusea e vômito, diplopia, fotofobia, papiloedema, coma e sinais neurológicos focais. Os sinais oculares podem aparecer contralateralmente. A varredura por CT com contraste realçado confirma o diagnóstico. Uma punctura lombar, embora contra-indicada caso a pressão intracraniana esteja elevada, também pode ser útil.

A terapia inclui a administração de uma combinação de antibióticos i.v de largo espectro e fragmentação cirúrgica do osso isolado e drenagem (830).

8-7 Complicações incomuns da rinossinusite

Tabela 8-3. Complicações incomuns da rinossinusite

Complicação	Autor, ano
Abscesso da glândula lacrima	Mirza 2001 (815) Patel 2003 (816)
Perfuração do septo nasal	Sibbery 1997 (846)
Perda do campo visual	Gouws 2003 (818)
Mucocele ou mucopiocele	Low 1997 (839)
Deslocamento do globo	Low 1997 (839)
Septicemia	Rimal D, Emerg Med J, 2006, 23, 6

8-8 Complicações do tratamento cirúrgico

8-8-1 Introdução

Após a introdução da cirurgia endoscópica dos seios, a indicação para cirurgias nesta região aumentou, o número de cirurgias aumentou junto com um aumento no número de operações, mas também aumentado o número absoluto de complicações iatrogênicas. Como consequência, por um período nos Estados Unidos, a cirurgia do seio paranasal foi a fonte mais freqüente de reclamações médico-legais (847).

8-8-2 Complicações da cirurgia dos seios

Os fatores responsáveis pelas complicações são a variabilidade da anatomia desta região, a proximidade do cérebro e órbita e por ultimo, mas com a mesma importância, a capacidade do cirurgião em manter a orientação especialmente na cirurgia de revisão.

As complicações típicas estão listadas na tabela a seguir.

Tabela 8-4. Complicações após a cirurgia do seio paranasal

Localização	Complicações menores	Complicações maiores
Orbital	Enfisema orbital Equimose da pálpebra	Hematoma orbital Perda da acuidade visual/ cegueira Diplopia Enoftalmia Dano do duto nasolacrimal
Intracraniana	Vazamento de CSF – sem complicação	Vazamento de CSF Pneumocefalia (Tensão) Encefalocele Abscesso cerebral Meningite Sangramento intracraniano (subaracnóide) Trauma cerebral direto
Sangramento	Pequena quantidade de sangramento Interrompido com tamponamento Sem necessidade de transfusão de sangue	Lesão da artéria etmoidal anterior Lesão da artéria esfenopalatina Lesão da artéria carótida interna Sangramento que necessita de transfusão

Outros	Sinéquia Leve exacerbação da asma pré-existente Hiposmia Infecção local (osteíte) Infecção da MRSA pós-FESS Rinite atrófica Miosferulose Irritação temporária do nervo infra-orbital Hiperestesia do lábio ou dentes	Síndrome do choque tóxico Anosmia Exacerbação grave da asma ou broncoespasmo pré-existente Morte
---------------	--	---

8-8-3 Epidemiologia das complicações da cirurgia dos seios usando técnicas não-endoscópicas

A seguinte tabela apresenta o número de complicações em diversos estudos usando cirurgia não-endoscópica dos seios.

Tabela 8-5. Epidemiologia das complicações após a cirurgia paranasal, usando técnicas não-endoscópicas

Autor/Ano	N	Orbital	Intracraniana	Sangramento	Outros	Menores
Freedman e Kern, 1979 (848)	565	4	2	2	1	16
Taylor et al, 1982 (751)	284	1	3	-	-	8
Stevens e Blair, 1988 (752)	87	3	-	3	-	8
Eichel, 1982 (750)	123	1	2	1	-	Nenhum número
Sogg, 1989(754)	146	-	-	-	-	4
Friedman e Katsantonis, 1990 (753)	1163	-	4	3	-	25
Lawson, 1991 (755)	600	2	3	-	2	5
Sogg e Eichel, 1991 (849)	3000	-	5	2	-	288

8-8-3 Epidemiologia das complicações da cirurgia dos seios usando técnicas endoscópicas.

A tabela a seguir (9.6) apresenta o número de complicações nos estudos usando cirurgia endoscópica dos seios e que incluíram no mínimo 100 pacientes. A meta-análise destes dados sugere que as complicações maiores ocorrem em cerca de 0,5% e as complicações menores ocorrem em cerca de 4% dos casos. Em um recente estudo prospectivo, multicêntrico de 3.128 pacientes sendo submetidos a cirurgia endoscópica dos seios, as complicações maiores ocorreram em 0,4% dos pacientes. A saber, a taxa de complicação estava relacionada à extensão da doença em termos de gravidade do sintoma e qualidade de vida relacionada à saúde, a extensão dos pólipos nasais, níveis de opacidade dos seios nas varreduras por CT e presença de comorbidez, mas não às características cirúrgicas (447).

Tabela 8-6. Epidemiologia das complicações após a cirurgia paranasal, usando técnicas endoscópicas (adaptado de Brenkman en de Vries)

Autor/Anos	N	Orbital	Intracraniana	Sangramento	Outros	Menor
Schaefer et al, 1989 (729)	100	-	-	-	-	14
Toffel et al, 1989 (850)	170	-	-	1	-	6
Rice, 1989 (728)	100	-	-	-	-	10
Stammberger e Posawetz, 1990 (732)	500	-	-	1	-	22
Salman, 1991 (851)	118	-	-	-	-	28
Wigand e Hoseman, 1991 (733)	500	-	10	-	-	Nenhum número
Lazar et al, 1992 (852)	210	-	-	-	3	16
Vleming et al, 1992 (853)	593	2	2	2	1	38
Weber e Draf, 1992 (854)	589	20	15	1	-	Nenhum número
Kennedy, 1992 (440)	120	-	-	-	-	1
May et al, 1993	1165	-	4	3	-	94
Smith e Brindley, 1993 (855)	200	1	-	-	-	16
Dessi et al, 1994 (856)	386	3	2	-	-	Nenhum número
Cumberworth et al, 1994 (857)	551	1	2	-	-	Nenhum número
Lund e Mackay, 1994 (736)	650	1	1	-	-	Nenhum número
Ramadan e Allen, 1995 (858)	337	1	3	-	-	34
Danielson e Olafson, 1996 (737)	230	-	-	-	10	6
Castillo et al, 1996 (859)	553	2	2	8	-	36
Weber et al, 1997 (738)	325	4	3	30	-	Nenhum número
Rudert et al, 1997 (860)	1172	3	10	10	-	Nenhum número
Dursum et al, 1998 (861)	415	12	1	12	-	56
Keerl et al, 1999 (862)	1500	2	5	9	-	Nenhum número
Marks, 1999 (863)	393	1	3	5	-	22
Hopkins et al, 2006 (Laryngoscope 2006)	3128	7	2	2	-	207
Quantidade total	14005	60 (0,4%)	65 (0,5%)	84 (0,6%)	14 (0,01%)	506 (3,6%)

8-8-4 Comparação de diversas técnicas

A comparação das técnicas não-endoscópica e endoscópica demonstra freqüências similares de complicações. As diferenças nas taxas de complicações menores, com, por exemplo, mais sinéquia sendo observada na cirurgia endoscópica, podem ser um resultado do acompanhamento mais preciso usando um endoscópio, em comparação com

o acompanhamento com rinoscopia anterior. Por outro lado, a equimose não foi sempre considerada uma complicação no período pré-endoscópico.

Em um estudo por Kennedy et. al (864), uma pesquisa considerando as complicações da cirurgia dos seios foi enviada para 6969 otolaringologistas; 3933 respostas (56,44%) foram obtidas e 3043 destes médicos (77,37%) relataram que realizaram etmoidectomia. Os questionários completados estavam disponíveis para revisão de 42,21% de todos os associados da Academia (2942 médicos). A pesquisa confirmou que ocorreu um aumento notável na frequência de etmoidectomia e na quantidade de treinamento em etmoidectomia desde 1985. Ao mesmo tempo, a frequência de etmoidectomia microscópica externa ou transantral pareceu diminuir. Em 86% uma varredura por CT pré-operatória foi realizada rotineiramente.

O estudo não demonstrou uma relação estatística clara e consistente entre a incidência de complicações, o tipo de cirurgia realizada e a qualidade do treinamento. Além disso, os médicos que forneceram dados a partir de revisão de registros tenderam a relatar maiores taxas do que aqueles que estimaram as respostas. A maioria dos médicos discutiu as complicações específicas em potencial com seus pacientes antes da cirurgia e realizaram rotineiramente a tomografia computadorizada pré-operatória. O estudo demonstrou que os médicos que apresentaram complicações com maiores taxas muito provavelmente discutiram estas complicações com os pacientes antes da cirurgia (76% discutiu vazamento de CSF, 63% meningite, 54% diplopia permanente, 66% hematoma intra-orbital, 87% perda da visão, 46% lesões intracranianas, 40% morte em relação com a operação).

Entre 1985 e 1990, as seguintes taxas de complicações foram observadas:

Tabela 8-7. Comparação das complicações das técnicas não-endoscópica e endoscópica

Técnica	Complicações maiores	Pacientes mortos
Etmoidectomia endoscópica	0,4097%	3
Etmoidectomia intranasal com luz de cabeça	0,3569%	23
Etmoidectomia externa	0,5204%	9
Etmoidectomia transantral	0,1765%	3

A taxa de complicação neste estudo foi significativamente menor nas mãos de cirurgiões experientes com 11 a 20 anos de experiência.

Na Austrália, Kane (865) realizou uma revisão similar, apresentando uma taxa geral de complicações maiores de 0,03% (12 complicações orbitais maiores e 22 complicações intracranianas em 10.000 operações FESS).

8-8-5 Fatores de risco para complicações na cirurgia dos seios

O risco de complicações na cirurgia dos seios depende de alguns fatores:

- extensão da patologia (isto é, exigindo infundibulotomia ou operação completa de pansinusopatia);

- primeira cirurgia ou cirurgia de revisão (perda dos pontos de referência, lâmina papirácea deisciente);
- patologia do lado direito ou esquerdo (lado direito afetado na maioria das vezes);
- operação com anestesia local ou sistêmica (feedback do paciente!);
- quantidade de sangramento durante a operação;
- habilidade do cirurgião (curvas de aprendizado).

Em relação ao último ponto, um programa de treinamento estruturado para iniciantes na cirurgia dos seios é recomendado, incluindo dissecação de cadáver, treinamento prático e supervisão durante as primeiras operações.

8-8-6 Conclusão

A cirurgia dos seios é bem estabelecida. Existem diversas técnicas usadas para tratar adequadamente a patologia. Não obstante, o risco de complicações menores ou maiores existe e foi equilibrado com o resultado esperado do tratamento operatório ou conservador. A curva de aprendizado dos cirurgiões com menos experiência foi considerada, bem como a complexidade dos casos individuais.

Uma varredura por CT pré-operatória é, hoje em dia, padrão na avaliação pré-operatória e especialmente importante na cirurgia de revisão.

9 Considerações especiais: Rinossinusite em crianças

9-1 Introdução

A rinossinusite é um problema comum nas crianças que é geralmente negligenciado. Ela é uma doença multifatorial na qual a importância de diversos fatores de predisposição muda com a idade e é diferente da forma adulta da doença em vários aspectos (Tabela 1). A administração da rinossinusite em crianças é um assunto controverso e que evolui rapidamente.

Tabela 1. Diferenças entre a rinossinusite crônica pediátrica e adulta

	Crianças jovens	Adultos
Microflora comensal		
Staphylococci coagulase-negativa	30%	35%
Staphylococcus aureus		
Haemophilus influenzae	20%	8%
Moraxella catarrhalis	40%	0%
Streptococcus pneumoniae	24%	0%
Corynebacterium species	50%	26%
Streptococcus viridans	52%	23%
Imunidade	Imatura: resposta defeituosa aos antígeno polissacarídeo (IgG2, IgA)	Madura, exceto em um subgrupo
Histórico	Autolimitante no tempo (melhora após a idade de 6-8 anos)	Nenhum histórico de melhora espontânea após certa idade
Histologia	Principalmente doença neutrofilica, menor espessamento da membrana basal e hiperplasia da glândula mucosa, mais mastócitos (Sobo 2003)	Principalmente eosinófilos
Endoscopia	Os pólipso são raros, exceto na CF	Pólipos freqüentemente presentes
Varredura por CT	Em crianças jovens sinusite mais difusa, envolvendo todos os seios	Seios esfenoide e posterior envolvidos com menor freqüência

9-2 Anatomia

No recém-nascido, o seio maxilar se estende a uma profundidade de cerca de 7 mm, possui 3 mm de largura e 7 mm de altura(866). No recém-nascido, duas a três células

etmóides são encontradas bilateralmente e com quatro anos, o labirinto etmóide foi formado. Os seios esfenóides também estão presentes no neonato. Cada seio esfenóide possui 4 mm de largura e 2 mm de altura. No nascimento, os seios frontais não estão presentes, mas eles se desenvolvem gradualmente a partir das células etmóides anteriores no crânio. Quando a extremidade superior da célula de ar (cúpula) atinge o mesmo nível do teto da órbita, ela pode ser designada um seio frontal, uma situação que acontece por volta dos cinco anos. Quando uma criança chega à idade de 7-8 anos, o assoalho do seio maxilar já ocupa o mesmo nível do assoalho nasal.

9-3 Epidemiologia e patofisiologia

Desde a introdução da varredura por CT, tornou-se claro que um nariz escorrendo em uma criança não é devido somente à rinite limitada ou hipertrofia adenóide, mas que na maioria dos casos os seios também estão envolvidos. Van der Veken (196) em um estudo de varredura por CT demonstrou que em crianças com um histórico de rinorréia purulenta crônica e obstrução nasal 64% apresentaram envolvimento dos seios. Em um estudo de MRI de uma população pediátrica não-ENT (867) demonstrou-se que a prevalência geral dos sinais de sinusite nas crianças é de 45 %. Esta prevalência aumenta na presença de um histórico de obstrução nasal para 50 %, para 80 % quando o inchaço da mucosa bilateral está presente na rinoscopia, para 81 % após uma recente infecção do trato respiratório superior (URI) e para 100 % na presença de secreções purulentas. Kristo et al (868) também descobriu uma porcentagem geral similar (50 %) de anormalidades na MRI em 24 crianças em idade escolar. Entretanto, eles incluíram um acompanhamento após 6 a 7 meses e descobriram que cerca da metade dos seios anormais nas descobertas por MRI havia sido solucionada ou apresentado melhora sem qualquer intervenção. Os estudos de epidemiologia sobre a rinossinusite em crianças é limitado, mas revelam as seguintes informações sobre a patofisiologia e fatores clinicamente relevantes influenciando a prevalência da rinossinusite em crianças:

Existe uma redução clara na prevalência da rinossinusite após os 6 a 8 anos de idade. Este é o histórico natural da doença nas crianças e está provavelmente relacionado ao sistema imunológico imaturo na criança jovem (198, 199)

Nos climas temperados, existe um aumento exato na ocorrência da rinossinusite crônica nas crianças durante o outono e inverno, de forma que a estação parece ser outro fator importante (198).

Crianças mais novas que ficam em creches apresentam um aumento dramático na prevalência da rinossinusite crônica ou recorrente em comparação com as crianças que ficam em casa. Ver também a seção 1-1.

Embora os vírus sejam raramente recuperados dos aspirados dos seios (869), a maioria dos autores concorda (870, 871) que as infecções virais provocam a rinossinusite. Embora as anormalidades da varredura por CT possam ser observadas em até algumas semanas após uma URI, pode-se assumir que somente 5 a 10% das URI no início da infância são complicadas pela rinossinusite aguda (872). O curto de tempo (isto é, sintomas clínicos) da rinossinusite viral para bacteriana é o mesmo que nos adultos.

As espécies bacterianas mais comuns isoladas a partir dos seios maxilares de pacientes com rinossinusite aguda são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, a última sendo a mais comum em crianças (35, 36).

As puncturas antrais são raramente realizadas em crianças hoje em dia, embora não mais, é interessante saber a partir de estudos que nas crianças existe uma boa correlação de bacteriologia entre os seios maxilares e a espécime do meato médio (83 %), e uma correlação insatisfatória entre aquela da nasofaringe e seios maxilares (45 %) (873).

9-4 Sintomas e sinais

Sintomas presentes da rinossinusite em crianças. (199, 874, 875).

- Rinorréia (71 a 80 %) (todas as formas)
- Tosse (50 a 80 %). (todas as formas)
- Febre (50 a 60 %) (sinusite aguda)
- Dor (29 a 33 %). (sinusite aguda)
- Obstrução nasal (70 a 100 %) (sinusite crônica)
- Respiração oral (70 a 100 %) (sinusite crônica)
- Reclamações do ouvido (otite média purulenta recorrente ou OME em 40 a 68 %) (sinusite crônica)

Wald (2003) destaca que 2 desenvolvimentos clínicos comuns devem alertar um medico em relação à possibilidade de rinossinusite:

1. sinais e sintomas de um resfriados que persistem por mais de 10 dias (qualquer descarga nasal, tosse diurna que piora durante a noite)
2. um resfriado que parece mais grave que o normal (febre alta, descarga purulenta abundante, edema periorbital e dor)

O conteúdo de neutrófilos do escovamento nasal se $\geq 5\%$ prognostica sinusite maxilar conforme julgado por raio-X com uma sensibilidade de 91% e um valor de prognóstico de 84%, mas somente em crianças não-alérgicas (876).

9-5 Exame clínico

O exame físico no nariz de uma criança é geralmente difícil e somente a rinoscopia limitada é tolerada. O exame pode ser simplesmente realizado levantando a ponta do nariz (crianças jovens possuem narizes amplos com narinas redondas, permitindo um exame fácil da condição dos turbinados inferiores). Outro método conveniente é o uso de um otoscópio (877, 878). Geralmente, a mucosa nasal e faringea aparecem eritematosas com rinorréia purulenta amarela a esverdeada com viscosidade variante. Um gotejamento pós-nasal foi observado em 60%, pus no meato médio em 50% em um estudo (875). Inchaço do turbinado estava presente em 29% em outro (874). Hiperplasia linfóide das amídalas, adenóides e parede parafaríngea também podem ser observadas. Os nódulos linfáticos cervicais podem estas moderadamente aumentados e levemente macios (877, 879).

A rinoscopia anterior permanece o primeiro passo, mas é inadequado por si só.

A endoscopia com um endoscópio rígido de 2,7 mm em uma criança jovem e de 4 mm em uma criança mais velha é mais útil do que a fibroscopia, não somente para o diagnóstico, mas também para a exclusão de outras condições, tais como: presença de pólipos (Figura 8), corpos estranhos, tumores e desvios do septo. Na criança mais jovem, a anestesia geral é necessária para realizar uma endoscopia nasal completa. Além disso, permite a amostragem direta da flora do meato médio.

9-6 Investigações

9-6-1. Microbiologia

A avaliação microbiológica não geralmente necessária em crianças com sinusite aguda ou crônica sem complicações.

As indicações para microbiologia são: (880)

1. doença grave ou criança tóxica
2. doença aguda em uma criança que não apresenta melhora com terapia médica dentro de 48-72 horas
3. em um hospedeiro imunologicamente comprometido
4. a presença de complicações supurativas (intra-orbital, intracraniana) (celulite orbital excluída).

A quantificação do crescimento bacteriano também pode ajudar a diferenciar a contaminação da infecção real e os isolados devem ser considerados positivos quando um tipo de bactéria está presente em uma quantidade de pelo menos 10.000 colônias /ml (Wald 2003).

9-6-2 Formação de imagem

A formação de imagem não é necessária para confirmar o diagnóstico de rinossinusite em crianças. O aumento do espessamento do tecido mole e abóbada óssea do palato em crianças com menos de 10 anos de idade limita a utilidade da transiluminação e ultra-som no grupo com menos idade (881).

Os raios-x simples são insensíveis com utilidade limitada para o diagnóstico ou para orientar a cirurgia e estão relacionados de forma insatisfatória com as varreduras por CT. Os benefícios marginais são insuficientes para justificar a exposição à radiação (196).

A varredura por CT permanece sendo a metodologia de formação de imagem escolhida, devido a sua capacidade de analisar o osso bem como o tecido mole, com boa visualização do complexo ostiomeatal. As indicações para a varredura por CT em uma criança são as mesmas que aquelas apresentadas anteriormente para uma espécime de microbiologia com uma indicação extra, que é caso uma cirurgia esteja sendo considerada após o fracasso da terapia médica. A alta incidência de crianças

assintomáticas com anormalidades na varredura por CT (882) deve ser lembrada acrescida do fato de que estas crianças não necessitam de tratamento. (883).

Diversos estudos sugerem que o crescimento do seio maxilar não é comprometido pela doença extensiva ou crônica, diferente do osso temporal e parece que a presença de um meio maxilar hipoplástico per se não é uma indicação para cirurgia (884).

9-6-3 Investigações adicionais

Na presença de rinossinusite recalcitrante as condições subjacentes devem ser consideradas, preferivelmente **antes** de adotar qualquer procedimento cirúrgico.

9-6-3-1 Alergia

O papel da atopia na rinossinusite crônica não é claro. Diversos autores atribuem uma grande importância para a alergia (75, 874, 878) embora outros (83, 196, 885) não encontrem uma prevalência aumentada da rinossinusite nas crianças alérgicas.

Em um estudo de varredura por CT, Iwens et al. (1994) encontrou sinais de inflamação da mucosa em 61 % das crianças atópicas (83). Ramadan (1999) demonstrou que os pacientes alérgicos apresentavam uma maior pontuação de varredura por CT do que os pacientes não-alérgicos (886). As crianças alérgicas apresentam mais problemas de URT e mais tempo afastadas da escola do que seus colegas não alérgicos (**Ciprandi 2006**). Portanto, em crianças com rinossinusite crônica e histórico sugestivo (asma, equizema), e/ou descobertas no exame físico (movimento alérgico, rinorréia aquosa, bloqueio nasal, espirro, turbinado alagado), avaliação alérgica (punctura cutânea, RAST) deve ser realizada.

9-6-3-2 Deficiência imunológica

Todas as crianças jovens apresentam uma deficiência imunológica primária fisiológica (878, 887). A defesa contra bactéria encapsulada de polissacarídeos via imunoglobulina G de subclasse 2 e 4 pode não atingir os níveis adultos até a idade de 10 anos. [Oxelius 1979]. A deficiência da subclasse IgG pode levar à rinossinusite prolongada ou crônica (888-890). De acordo com Polmar (889) a rinossinusite recorrente e crônica é a apresentação clínica mais comum de imunodeficiências variáveis comuns. Embora nem todos os pacientes com falta de anticorpos IgA secretórios apresentem um número elevado de infecções respiratórias mais graves, o indivíduo que apresenta deficiência de IgA e rinossinusite é um difícil problema de administração, especialmente se uma deficiência da subclasse IgA também estiver presente. A terapia de substituição não pode ser oferecida (890). Os pacientes com deficiências imunológicas primárias ou adquiridas (por exemplo, tratamento para malignidades, transplantes de órgão, AIDS transmitida maternoamente ou AIDS transmitida pelo sangue em hemofílicos, condições induzidas por drogas) estão em risco de desenvolver uma rinossinusite difícil de tratar com microorganismos e fungos resistentes ou raros. Além disso, os sinais e sintomas iniciais podem ser não-específicos, tais como rinorréia fina, congestão leve e tosse crônica (878).

9-6-3-3 Fibrose cística

A fibrose cística é causada por uma mutação do gene FES1 codificando o regulador de condutância transmembrana em fibrose cística (CFTR). Este gene contém 27 exons compondo aproximadamente 252 kb de DNA no cromossomo 7q 31.2. A mutação mais comum, a exclusão da fenilalanina na posição 508 (Δ F508) é responsável por aproximadamente 70 % das mutações na população caucasiana de origem europeia (891).

Nas crianças com fibrose cística, a sinusite é um problema comum. Embora a prevalência da doença nasal tenha sido anteriormente estimada entre 6 e 20% (892), Yung et al (791) descobriu que era superior a 50 %, e Brihaye et al. (893) relatou que, ao realizar endoscopia rígida em 84 pacientes com fibrose cística, foram revelados pólipos inflamatórios em 45 % (idade média de 15 anos) e saliência média da parede nasal lateral em 12 % (idade média de 5 anos). Nos pacientes com fibrose cística e rinosinusite crônica, a CT demonstrou em 100 % (893) opacificação do complexo anterior (etmóide anterior, seio maxilar e, se desenvolvido, frontal) e 57 % demonstrou turvação do complexo posterior (etmóide posterior e esfenóide). Em todas as crianças com deslocamento médio da parede nasal lateral, havia uma massa de tecido mole na cavidade maxilar (grande quantidade de secreções rodeada por mucosa poliposa, representando uma rinosinusite mucopurulenta). Em 80 % destas crianças o deslocamento foi tão extremo que a parede nasal lateral tocou o septo, resultando em um bloqueio nasal total. Em um estudo por Brihaye et al (893), a polipose maciça nunca foi encontrada antes da idade de 5 anos. A mucopiosinusite do seio maxilar ocorreu em uma criança jovem (3 meses para 8 anos) e o seio maxilar parece ser o primeiro seio afetado pela doença. Dados recentes (**Chatila TA 2002**) sugerem que os heterozigotos CF são representados em excesso na população pediátrica com CRS.

9-6-3-4 Síndrome de Karagener

A discinesia ciliar primária (PCD) (894), um distúrbio autossômico recessivo envolvendo disfunção do cílio presente em 1 em 15000 da população, deve sempre ser considerada em qualquer neonato com problemas respiratórios ou ENT de origem desconhecida. Pelo menos metade dos pacientes com PCD apresentam sintomas quando nascem e especialmente em um bebê com gestação completa sem fator de risco para infecção congênita demonstrando sinais de rinite no nascimento, a PCD deve ser excluída. O mesmo se aplica para uma criança ou criança mais velha com asma atípica, que não reage ao tratamento, tosse crônica úmida e produção de catarro, refluxo gastroesofágico muito grave, bronquiectasia, rinosinusite (raramente com polipose), otite média secretória crônica ou grave, especialmente com descarga difusa, contínua e de longa duração dos ouvidos após a inserção de ilhós.

Existem duas formas de triagem para excluir a PCD: teste de sacarina e óxido nítrico nasal. O teste de sacarina é um procedimento barato e fácil para realizar a triagem de crianças mais velhas e adultos, mas deve ser realizado adequadamente. As medições de óxido nítrico nasal (nNO) podem ser feitas em crianças com mais de 5 anos. Dados recentes sugerem que o epitélio da PCD apresenta um defeito comum – falta de sintase de óxido nítrico que pode ser induzida. Na PCD os valores de nNO são geralmente

inferiores a 100; valores excedendo 250ppb apresentam uma sensibilidade de 95 % para excluir o diagnóstico de PCD. (Narang 2002) Uma vez que valores muito baixos de nNO podem ocorrer com congestão nasal grave, o procedimento deve ser repetido após a descongestão ou um breve curso de corticosteróides orais mais tópicos.

Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. Thorax 2002; 57: 586-589.

Caso a criança seja muito nova para os testes ou o resultado for positivo (tempo de transporte superior a 60 minutos, NNO inferior a 250ppb) ou exista uma forte suspeita clínica, a frequência dos batimentos ciliares deve ser testada a partir de uma biópsia epitelial nasal.

Caso a inspeção direta da frequência dos batimentos ciliares for anormal (menos que 11-16 Hz), um estudo ultraestrutural dos cílios é necessário. As anormalidades ciliares mais comuns na PCD são: defeitos no braço dineína (ausência ou número reduzido de braços de dineína externo, interno ou ambos), defeitos tubulares (transposição e microtúbulos extras), ausência ou defeitos do radial, desorientação ciliar (suspeita se o desvio padrão médio do ângulo for maior que 20°), aparelho basal anormal, aplasia ciliar, cílios anormalmente longos (895). Várias destas anormalidades em TEM (microscópio eletrônico de transmissão), entretanto, podem ser transitórias ou ocorrer de forma secundária após uma infecção. A discinesia ciliar secundária, a forma adquirida (infecções, inflamatória ou tóxica) está relacionada, em sua maioria, a outras anormalidades, tais como anormalidade microtubulares e cílios compostos. Entretanto, existe uma grande sobreposição de anormalidades ultra-estruturais entre as duas (459). Portanto, o estudo dos cílios após a técnica de cultura seqüencial de suspensão de monocamada evita a forma adquirida (896).

9-6-3-5 Refluxo gastroesofágico

Esta existência paralela de inflamação das vias aéreas superior com problemas garantidos de rinosinusite intratável, otite e refluxo gastroesofágico (GER) foi observada e sugere uma relação causal. Barbero descobriu em um grupo de pacientes com doença das vias aéreas superiores e GER, que as medidas anti-refluxo podem permitir um maior bem-estar e que o GER pode estar entre as variáveis que resultam em doença das vias aéreas superiores crônicas refratárias (897). O otolaringologista deve suspeitar de GER em crianças reclamando de descarga nasal crônica e obstrução combinada com tosse crônica, rouquidão e respiração estridulosa. A aparência endoscópica das áreas da laringe e traquéia são de importância considerável junto com o exame esofágico, para determinar a relação em potencial entre a GER e as anormalidades otolaringológicas. O diagnóstico deve ser confirmado por monitoramento do pH esofágico durante 24 horas: em 30 crianças com doença crônica dos seios 63 % apresentaram refluxo esofágico e 32 % apresentaram refluxo nasofaríngeo (697).

9-7 Administração

9-7-1 Introdução

A rinossinusite crônica em crianças jovens não deve ser tratada, uma vez que a resolução espontânea é padrão (898). Van Buchem et al. acompanhou 169 crianças com nariz escorrendo, tratando-as somente com descongestionantes ou gotas nasais de solução salina. Eles não encontraram uma única criança que desenvolveu uma doença clinicamente séria com sintomas gerais, tais como dor, pressão no seios, inchaço local ou empiema, demonstrando que as complicações da rinossinusite em uma criança são incomuns (199).

9-7-2 Tratamento da rinossinusite

9-7-2-1 Tratamento Médico da Rinossinusite

Os dados sobre o tratamento específico de crianças são limitados. Uma ferramenta de qualidade de vida para crianças SN-5 está disponível agora (504).

9-7-2-1-1 Antibióticos

Uma meta-análise de Cochrane (899) dos antibióticos para descarga nasal persistente concluiu que os antibióticos administrados por 10 dias reduziram a probabilidade de persistência de curto a médio prazo. Os benefícios foram modestos e para 8 crianças tratadas uma criança adicional seria curada (NNT 8, 95% CI 5 a 29). Nenhum benefício a longo prazo foi documentado.

De acordo com os membros de um painel de consenso (900) os antibióticos devem ser reservados basicamente para a doença grave, por exemplo:

1. uma doença grave ou condição tóxica em uma criança com complicação supurativa suspeita ou comprovada. A administração intravenosa de um agente apropriado é recomendada. O antibiótico selecionado deve ser eficaz contra o *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *beta-lactamase* produzindo *H influenzae* e *Moraxella catarrhalis*
2. rinossinusite aguda grave: em pacientes ambulatoriais para os quais a terapia oral é apropriada, um agente deve ser selecionado que seja resistente à ação das enzimas *beta-lactamase* (amoxicilina- clavulato de potássio ou uma cefalosporina de segunda geração tal como axetil cefuroxima)
3. rinossinusite aguda não grave: somente em uma criança com sintomas prolongados para a qual antibióticos podem ser administrados de forma individual (presença de asma, bronquite crônica, otite média aguda, etc.)

Nestas crianças para as quais a terapia com antibiótico é preferida, a amoxicilina (45 mg/kg/dia, dobrada se menor de 2 ou com fatores de risco para resistência) é apropriada. Se a condição do paciente não melhorar em 72 horas, uma alteração do antibiótico para um agente eficaz contra o organismo resistente predominante na comunidade deve ser considerada.

Pacientes com alergia a penicilina devem receber um antibiótico alternativa adequado tal como azitromicina ou claritromicina como terapia de primeira linha.

9-7-2-1-2 Corticosteróides tópicos

Os corticosteróides tópicos podem ser um tratamento auxiliar útil para os antibióticos na rinosinusite infantil, eficaz na redução da tosse e descarga nasal inicialmente no curso da sinusite aguda (532). Existe um grande número de estudos demonstrando que os corticosteróides locais são eficazes e seguros nas crianças com rinite (901-905).

9-7-2-1-3 Descongestionantes tópicos ou orais

A maioria dos autores prefere antagonistas α_2 tópicos (xilo- e oximetazolina) em concentrações apropriadas. A dosagem cuidadosa é importante quando tratando crianças e crianças jovens, para prevenir manifestações tóxicas.

Um ensaio duplo-cego, randomizado, controlado (RCT) por Michel (906) (Ib), comparou a solução EMS isotônica (água de balneoterapia) com xilometazolina 0,05% solução no tratamento de rinosinusite aguda em 66 crianças com idade entre 2-6 anos, no tratamento de rinosinusite aguda com envolvimento do ouvido médio durante 14 dias não revelou diferença na melhoria dos dois grupos, em termos de inflamação da mucosa, patência nasal, função do ouvido médio e estado geral de saúde, como medições de desfecho (906).

9-7-2-1-4 Ducha nasal

Gotas ou sprays nasais de solução salina são populares entre os pediatras (878, 879, 890). Desde que a solução salina seja isotônica e em temperatura corporal, ela pode ajudar a eliminar as secreções nasais e podem reduzir o edema nasal.

9-7-2-1-5 Terapia de GER

Em crianças com rinosinusite crônica e refluxo gastroesofágico (GER) comprovado após 24 de monitoramento do pH, Phipps et al. (697) demonstrou que a maioria das crianças apresentava melhora da doença dos seios após o tratamento para GER e Bothwell et al. (907) sugeriu que em 89 % das crianças (25 de 28) a cirurgia poderia ser evitada. Estes estudos indicam que o GER pode ser avaliado e tratado com a doença crônica dos seios antes da intervenção cirúrgica dos seios.

9-7-2-1-6 Efeito na asma

Em um estudo de dezoito crianças com sinusite e asma o tratamento medico da sinusite com corticosteróides tópicos, antibióticos e 2 dias de esteróides orais melhorou a asma e aumentou a razão de interferon gama/ IL4 na lavagem nasal (908). Tsao observou que a ducha nasal melhorou a hiperreatividade brônquica nas crianças asmáticas (909) .

9-7-2-2 Tratamento cirúrgico da rinossinusite

Na rinossinusite crônica, a cirurgia deveria seguir investigação completa dos fatores subjacentes e um ensaio prolongado de terapia médica.

Os seguintes procedimentos são ineficazes e, portanto, não são recomendados: lavagem antral (877, 910), antrostomia do meato inferior (877, 911), exceto possibilidade em PCD. A operação de Caldwell – Luc é contra-indicada uma vez que pode danificar os dentes que ainda não nasceram (878, 890).

A maioria das controvérsias parecem concentrar-se nas indicações para cirurgia endoscópica funcional dos seios em crianças. (FESS ou FESS pediátrica = PESS). O “funcional” na FESS significa a restauração da função do complexo ostiomeatal, isto é, ventilação e drenagem. Em 1998, chegou-se a um consenso internacional em relação às indicações de FESS para crianças (900):

- a. indicações absolutas:
 1. obstrução nasal completa na fibrose cística devido a polipose maciça ou por medialização da parede nasal lateral
 2. abscesso orbital
 3. complicações intracranianas
 4. pólipos antrocoanales
 5. mucocelo ou mucopiocele
 6. rinossinusite fúngica
- b. indicações possíveis:

na rinossinusite crônica com exacerbações frequentes que persistem apesar da administração médica ideal e após a exclusão de qualquer doença sistêmica, a cirurgia endoscópica dos seios é uma alternativa razoável para o tratamento médico contínuo. A administração ideal inclui 2-6 semanas de antibióticos adequados (IV ou oral) com tratamento da doença concomitante.

A cirurgia para rinossinusite crônica com exacerbação frequente é limitada na maioria das vezes à etmoidectomia parcial: remoção do processo uncinado com ou sem antrostomia maxilar no meato médio e abertura da bolha é geralmente suficiente. Em outros casos, tais como na fibrose cística com polipose maciça, a esfenoidectomia extensiva pode ser necessária.

A maioria dos resultados é julgada pelo alívio sintomático e não inclui exame endoscópico ou varredura por CT.

Uma meta-análise realizada por Hebert et al. (912) demonstrou em 8 artigos publicados (832 pacientes) taxas de desfecho positivo variando de 88 a 92 %. O acompanhamento médico combinado foi de 3,7 anos. Eles concluíram que a FESS é um tratamento seguro e eficaz para a rinossinusite crônica que é refratária ao tratamento médico. Além disso, resultados similares foram publicados (913-915). **(Lieu JE + Piccirillo JF 2003)** analisados retrospectivamente os resultados da ESS em 133 crianças que não reagiram à

terapia médica usando uma classificação de 4 estágios e sugeriram que a operação era particularmente eficaz para aqueles nos estágios intermediários.

Chan (1999) relatou 14 crianças com rinossinusite refratária pós-FESS e observou que 10 delas que foram operadas com menos de 4,8 anos necessitaram de uma taxa desproporcionalmente alta de intervenção cirúrgica adicional em comparação com o resto da população clínica. A cicatrização ostiomeatal foi a complicação mais difícil (916). Eles recomendaram uso criterioso da FESS nos muito jovens. Provavelmente a ESS não apresentará sucesso naqueles com menos de três anos de idade (917) e sua eficácia é reduzida se a criança for exposta à fumaça de cigarros. (918). A duração da doença antes da cirurgia não afeta o desfecho (919). A dexametasona intravenosa pré-operatória reduziu o inchaço e a cicatrização e foi particularmente útil em crianças com asma, baixos graus de CT, sem exposição à fumaça de cigarros e naqueles com mais de 6 anos (920).

Resultados similares foram publicados em um estudo mais recentemente por Jiang et al. (913) e Fakhri et al. (914), demonstrando uma melhora pós-operatória em 84 % das FESS (n=121). Para esta indicação, Bothwell et al. (915) não encontrou diferença estatística significativa no desfecho do crescimento facial entre um estudo retrospectivo de desfecho de coorte equiparado por idade entre 46 crianças que foram submetidas à cirurgia FESS e 21 crianças que não foram, usando análise antropométrica qualitativa de 12 medições faciais padrão após um acompanhamento de 13,2 anos.

Duplechain (921) relatou pela primeira vez os resultados deste tipo de cirurgia em crianças com fibrose cística acompanhado por vários outros autores (786, 791, 922, 923). O cuidado coordenado por pediatras, pneumologistas, anestesistas, cirurgiões e fisioterapeutas é necessário, as taxas de complicações são de aproximadamente 11% em um estudo recente (787). Os resultados são piores do que nas crianças não-CF com cerca de 50% das crianças relatando melhora em 2 anos. Entretanto, a cirurgia dos seios após o transplante de pulmão está associada com uma menor incidência de traqueobronquite e pneumonia (788).

A eficácia da adenoidectomia na administração da rinossinusite pediátrica ainda é um assunto controverso. É difícil diferenciar entre os sintomas típicos da rinossinusite crônica e aqueles da hipertrofia adenóide. Hibert (924) demonstrou que a obstrução nasal, ronco e defeitos da fala ocorrem mais frequentemente em crianças com hipertrofia adenóide enquanto os sintomas de rinorréia, tosse, dor de cabeça, sinais de respiração oral e anormalidade na rinoscopia anterior ocorrem tão frequentemente em crianças com rinossinusite crônica como em crianças com hipertrofia adenóide.

Bactérias resistentes ao antibiótico foram encontradas na cultura do tecido adenóide em 56% das crianças sendo submetidas à adenoidectomia para hipertrofia mais OME e CRS em comparação com 22% sendo submetidas a adenoidectomia para hipertrofia sem estas complicações (925). Wang et al. por exemplo, não encontrou correlação significativa entre o tamanho da adenóide e a presença de secreções purulentas no meato médio no exame por fibra óptica em 420 crianças entre a idade de 1 a 7 anos, enquanto havia uma

correlação bastante significativa entre o tamanho da adenóide e as reclamações de respiração oral ($p < 0,001$) e ronco ($p < 0,001$) (926). O tamanho da adenóide e doenças associadas parecem ser um fator para consideração.

A adenoidectomia foi incluída no protocolo gradualmente para o tratamento de rinosinusite pediátrica proposto por Don et al. (927). Recentemente, Ungkanont et al. provou que a adenoidectomia é eficaz na administração da rinosinusite pediátrica. Eles sugerem a realização de uma adenoidectomia como uma opção cirúrgica antes da cirurgia endoscópica dos seios (ESS), especialmente em crianças jovens com sintomas obstrutivos (928).

Ramadan (1999) realizou um estudo prospectivo não-randomizado comparando a ES à adenoidectomia no tratamento da rinosinusite em 66 crianças com melhora em 77% das 31 crianças no grupo de ESS em comparação com 47% das 30 no grupo de adenoidectomia, (OR 3,9, $p = 0,01$) (929). A análise multivariada demonstrou que a ESS era significativamente melhor após a idade, sexo, alergia, asma, creche e estágio de CT terem sido ajustados para (OR 5,2, $p = 0,03$). A asma foi uma prognosticadora independente do sucesso (OR 4,3, $p = 0,03$).

10 Rinossinusite crônica e/ou pólipos nasais em relação às vias aéreas inferiores

10-1 Introdução

Devido a sua posição estratégica na entrada da via aérea, o nariz desempenha um papel crucial na homeostase da via aérea. Aquecendo, umidificando e filtrando o ar que entra, o nariz é essencial para a proteção e homeostase das vias aéreas inferiores (930). O nariz e os brônquios não ligados anatomicamente, ambos são alinhados com um epitélio respiratório pseudoestratificado e equipados com um arsenal de mecanismos de defesa imunológica adquiridos e inatos. Não é difícil imaginar que as condições nasais causando obstrução nasal podem se tornar a causa para patologia da via aérea inferior em indivíduos susceptíveis. Na doença crônica dos seios com pólipos nasais (931) o bloqueio total da respiração nasal pode ocorrer, conseqüentemente contornando as funções nasais que podem ser relevantes na prevenção da doença da via aérea inferior. Entretanto, é evidente que a internação nasobronquial não é restrita às repercussões bronquiais do condicionamento de ar nasal obstruído. O nariz e os brônquios parecem se comunicar através de mecanismos, tais como reflexos neurais e caminhos sistêmicos. A bronquioconstrição após a exposição do nariz ao ar frio sugere que os reflexos neurais conectam o nariz e o pulmão (932). Recentemente, a natureza sistêmica da interação entre o nariz e os brônquios foi proposta. De fato, diversas doenças inflamatórias das vias aéreas superiores demonstram um componente imunológico sistêmico envolvendo a corrente sanguínea e a medula óssea (933). Além disso, os fatores genéticos também podem desempenhar um papel na manifestação da doença nasal e/ou bronquial (934). Apesar do fato de que a aspiração dos conteúdos nasais pode ocorrer em indivíduos prejudicados neurologicamente, não está claro se a microaspiração dos conteúdos nasais desempenha um papel no desenvolvimento ou gravidade da doença bronquial (935).

10-2 Asma e Rinossinusite Crônica sem NP

A asma brônquica é considerada uma condição comórbida da CRS. Em alguns centros, cerca de 50% dos pacientes com CRS apresentam asma clínica (936, 937). De forma interessante, a maioria dos pacientes com CRS que não foram relatados como tendo asma apresentaram hiperatividade brônquica quando receberam um teste de provocação com metacolina (937). Outros relataram que 60% dos pacientes com CRS apresentam envolvimento da via aérea inferior, avaliada por histórico, função pulmonar e testes de provocação com histamínico (938). Alternativamente, os sintomas sinonasais são freqüentemente em pacientes asmáticos, variando em até 80% em alguns estudos. A formação de imagem radiológica dos seios demonstrou espessamento da mucosa dos seios em até 84% dos pacientes com asma grave (939). Entretanto, estes dados epidemiológicos e radiológicos devem ser interpretados com cuidado uma vez que podem refletir uma grande tendência de encaminhamento.

Atualmente se considera que a CRS apresenta uma etiologia multifatorial, na qual os fatores hospedeiros como fatores anatômicos, de defesa local e imunológicos, atuam em sinergia com os fatores microbianos e ambientais no desenvolvimento e cronicidade da doença. As características histopatológicas da CRS e asma basicamente se sobrepõem. A inflamação heterogênea eosinofílica e as características do remodelamento das vias aéreas como liberação epitelial e espessamento da membrana basal são encontradas na mucosa da CRS e no teste de asma (937). Os padrões de citocina no tecido dos seios da CRS assemelham-se muito com os padrões do tecido brônquico na asma (21), explicando a presença dos eosinófilos nas duas condições. Portanto, as proteínas de degranulação do eosinófilo podem causar danos às estruturas adjacentes e induzir sintomas em sua localização na via aérea. Finalmente, lavagens de pacientes com CRS demonstram que os eosinófilos eram o tipo de célula dominante nas lavagens nasais e broncoalveolares no subgrupo de pacientes com CRS com asma (234). Além das similaridades na patofisiologia, a sinusite está etiologicamente relacionada à asma brônquica e vice-versa. Conforme é o caso na inflamação alérgica da via aérea, a sinusite e a asma podem afetar e ampliar cada uma através da rota sistêmica envolvendo a interleucina (IL)-5 e a medula óssea. Na CRS e asma alérgica, marcadores pró-inflamatórios similares são encontrados no sangue. Recentemente, a aplicação nasal da enterotoxina B *Staphylococcus aureus* demonstrou agravar a eosinofilia brônquica induzida por alérgeno em um modelo camundongo (343). Aqui, o contato da mucosa com a enterotoxina B induziu a liberação sistêmica de T auxiliar 2 das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 típicas levando a uma piora da asma experimental. Entretanto, a interação entre a rinosinusite e a asma não está sempre presente clinicamente, uma vez que Ragab et al. (234) não encontrou correlação entre a rinosinusite e a gravidade da asma. Entretanto, os pacientes com asma demonstraram mais anormalidades na varredura de pacientes asmáticos graves correlacionavam com a eosinofilia do septo e a função pulmonar (939).

A cirurgia endoscópica dos seios (ESS) para CRS tem como objetivo aliviar os sintomas sinonasais, mas também melhora os sintomas brônquicos e reduz o uso de medicação para asma brônquica (771, 796, 941, 942). Após um período médio de acompanhamento de 6,5 anos, 90% dos pacientes asmáticos relataram que a asma estava melhor do que antes da ESS, com uma redução no número dos ataques de asma e do uso de medicamentos para asma (936). Também em crianças com rinosinusite crônica e asma, a cirurgia dos seios melhora o curso clínico da asma, refletivo por um número de hospitalizações e dias de ausência na escola devido à asma (943). A função pulmonar nos pacientes com asma com CRS foi relatada como obtendo benefício da ESS por alguns autores (771),(781), mas negada por outros (941) (796, 943). A saber, nem todos os efeitos demonstraram efeitos benéficos da ESS na asma (770). A razão para a inconsistência nos resultados dos estudos está relacionada à heterogeneidade e um pequeno número de pacientes inclusos nestes estudos e a diferença nos parâmetros de desfecho estudados. De forma interessante, a presença de doença na via aérea inferior pode apresentar um impacto negativo no desfecho após a ESS. Os desfechos após a ESS foram significativamente piores na asma em comparação com o grupo sem asma (781, 942). Desfechos insatisfatórios após a ESS também foram relatados em pacientes com

asma intolerante à aspirina (735) (774, 784). Por outro lado, outros autores relataram que a asma não representa um prognosticador de desfechos sintomáticos insatisfatórios após a ESS primária (944, 945) ou ESS de revisão (940). Em uma série de 120 pacientes sendo submetidos a ESS, Kennedy {Kennedy, 1992 #2280) relata que a asma não afetou o desfecho após a ESS quando comparando pacientes com doenças sinusais igualmente graves, exceto para os piores pacientes, nos quais a asma afetou de forma adversa o desfecho.

Até recentemente, nenhum ensaio clínico realizado adequadamente tinha sido feito apresentando os efeitos benéficos da terapia médica para CRS na asma brônquica. Ragab et al. (812) publicou o primeiro estudo randomizando prospectivo de terapia cirúrgica comparada com terapia médica em 43 pacientes com CRS com/sem NP e asma. A terapia médica consistia em um curso de 12 semanas de eritromicina, duchas nasais alcalinas e preparados intranasais de corticosteróide, seguido por um preparado intranasal de corticosteróide adaptado para o curso clínico dos pacientes. O grupo de tratamento cirúrgico foi submetido a ESS seguido por um curso de 2 semanas de eritromicina, duchas nasais alcalinas e preparados intranasais de corticosteróide, 3 meses de duchas nasais alcalinas e corticosteróide intranasal, seguido por preparado de corticosteróide intranasal adaptado ao curso clínico dos pacientes. Os regimes de tratamento médico e cirúrgico para a CRS foram associados com melhoras subjetivas e objetivas do estado da asma. De forma interessante, a melhora dos sintomas da via aérea superior estava correlacionado à melhora nos sintomas da asma e controle.

10-3 Asma e Rinossinusite Crônica com NP

Sete por cento dos pacientes com asma apresentam pólipos nasais em comparação com (155). Na asma não-atópica e na asma com início tardio, os pólipos são diagnosticados com maior frequência (10-15%). A asma induzida pela aspirina é uma síndrome clínica distinta caracterizada pela tríade sensibilidade à aspirina, asma e polipose nasal e apresenta uma prevalência estimada de um por cento na população geral e dez por cento entre os asmáticos (478).

A colonização nasal aumentada por *Staphylococcus aureus* e a presença de IgE específico indicado contra as *Staphylococcus aureus* endotoxinas foram encontradas nos pacientes com NP (336). De forma interessante, as taxas de colonização e IgE presentes no tecido dos NP estavam aumentadas nos indivíduos com NP e asma comórbida ou sensibilidade à aspirina. Por sua atividade superantigênica, as endotoxinas podem ativar as células antiinflamatórias de uma forma não específica do antígeno. De fato, a aplicação nasal da enterotoxina B *Staphylococcus aureus* é capaz de agravar a asma alérgica experimental (343). Além da endotoxina bacteriana, Ponikau et al. relatou o papel potencialmente importante dos fungos, especialmente o *Alternaria*, na geração da doença sinusal crônica com NP (946). Por sua capacidade de induzir a degranulação do eosinófilo (947), a *Alternaria* pode contribuir para o espectro inflamatório da CRS com/sem NP e asma.

Nenhum ensaio realizado adequadamente sobre os efeitos da terapia médica para os NP na asma foi conduzido até agora. Portanto, ensaios bem desenhados sobre os corticosteróides nasais, antibióticos orais, terapia de vacinação ou tratamento antileucotrieno em pacientes com NP e asma são justificados. Após a ESS para NP em pacientes com asma concomitante, uma melhora significativa na função pulmonar e uma redução do uso de esteróide sistêmico foram observados, considerando que este não era o caso em pacientes com asma intolerantes à aspirina (774). Em uma pequena série de pacientes com NP, a cirurgia endoscópica dos seios não afetou o estado da asma (509). Entretanto, a respiração nasal e a qualidade de vida melhoraram na maioria dos pacientes.

10-4 COPD e rinossinusite

Até 88 % dos pacientes com COPD comparecendo a uma unidade acadêmica de doença respiratória podem apresentar sintomas nasais, mais comumente rinorréia (948). Os sintomas nasais nos pacientes com COPD correspondem bem com uma diminuição geral da qualidade de vida (948). Até agora, nenhuma outra informação está disponível sobre a interação nasobronquial em pacientes com COPD.

11 Custo sócio-econômico da rinosinusite crônica e pólipos nasais

11-1 Custos Diretos

A rinosinusite crônica, que pode ser debilitante para os pacientes e impõe um grande custo econômico em termos de custos diretos bem como produtividade reduzida. Para melhor avaliar o impacto sócio-econômico da rinosinusite crônica, a literatura inglesa atual foi revisada. Os dados de fora dos EUA são bastante limitados. Em uma publicação de 1999, Ray et al (949) estimou os custos (médicos e cirúrgicos) diretos totais da sinusite como sendo de surpreendentes \$5.78 bilhões nos EUA. Este valor foi estimado a partir de pesquisas governamentais, tais como pesquisa nacional de cuidados com a saúde e dados de despesas médicas. O custo das visitas médicas resultando em um diagnóstico primário da sinusite foi de \$3.39 bilhões, o que não reflete o custo completo dos estudos radiográficos, medicação e perdas de produtividade.

Admitindo que outros distúrbios das vias aéreas estão relacionados à rinosinusite, Ray et al (949) usou o método de Delphi para quantificar a frequência com que a rinosinusite é um diagnóstico secundário contribuindo para o diagnóstico primários designado pelos médicos. Um painel de especialistas examinou a co-ocorrência da rinosinusite em doenças como asma, otite média e rinite alérgica e determinou que 10-15% do custo destas outras doenças era atribuível à rinosinusite, aumentando o fardo econômico da rinosinusite para a soma geralmente cotada de \$5.78 bilhões. O artigo de Ray confiou nos dados coletados pelo Centro Nacional de Estatísticas de Saúde e não tentou distinguir a rinosinusite aguda da forma crônica da doença. Tratamento da análise de custo no diagnóstico de rinosinusite crônica, Stankiewicz e Chow concluíram que, no momento presente, o paradigma do diagnóstico subjetivo para a rinosinusite apresenta maior custo-benefício, embora seja menos preciso (950). Franzese e Stringer realizaram uma análise econômica comparando a varredura por CT normal e uma varredura por CT coronal limitada (951). Neste estudo, a varredura por CT limitada apresentou menor custo-benefício do que a varredura por CT completa, custando \$217,13 a mais por diagnóstico correto.

Em 2002, Murphy et al (952) examinou uma única organização de manutenção da saúde para avaliar o custo da rinosinusite crônica. Os autores compararam os custos dos cuidados com a saúde para os membros com um diagnóstico de CRS com os custos daqueles sem o diagnóstico durante 1994 e foram capazes de determinar os custos médicos diretos da doença com base nos reembolsos pagos do que com as cobranças apresentadas. De acordo com o estudo de Murphy, os pacientes com um diagnóstico de CRS fizeram 43% mais visitas ambulatoriais e 25% mais visitas urgente do que a população geral ($p=0,001$). Os pacientes com CRS apresentaram 43% mais prescrições, apresentaram menos internações hospitalares do que a população adulta HMO geral. No total, o custo do tratamento dos pacientes com CRS era de \$2.609 por ano, 6% mais do que a média adulta na HMO. Uma vez que os pacientes receberam todos os serviços de saúde em um sistema integrado, este valor inclui o custo das radiografias, hospitalização e medicação. O cuidado da rinosinusite crônica custa especificamente \$206 por paciente

por ano, portanto contribuindo para um custo direto calculado em âmbito nacional de \$4.3 bilhões anualmente com base nas estatísticas de 1994 de 20.9 milhões de indivíduos buscando cuidados para CRS. Usando o valor mais recente de 32 milhões assumidos, (54) o custo geral aumentaria para \$6.39 bilhões anualmente.

Tratando do custo da administração farmacológica da rinossinusite crônica, o estudo de 1998 de Gliklich e Metson (953) relatou uma despesa anual de \$1220. Este valor é a soma dos medicamentos de OTC (\$198), sprays nasais (\$250) e antibióticos (\$772). Em um artigo de revisão farmacoeconômica da rinossinusite aguda sobre o uso antibacteriano, Wasserfallen et al sugeriu que, de todas as diferentes estratégias de tratamento, o tratamento sintomático (pacientes sendo tratados com antibacterianos somente caso fracassem em melhorar após 07 dias) foi a abordagem com maior custo-benefício, em comparação com o tratamento dos pacientes usando o critério clínico específico, o tratamento empírico com antibióticos e o tratamento orientado por radiologia (954).

Somente um estudo na Europa foi encontrado que considera os custos da CRS. Este estudo foi realizado em pacientes com rinossinusite crônica grave visitando hospitais universitários nos Países Baixos (955). O custo direto da CRS destes pacientes graves era de € 1861,- por ano.

Nenhum dado está disponível distinguindo os custos dos pólipos nasais da CRS.

Concluindo, podemos deduzir a partir destes dados limitados que o custo médio direto da CRS por paciente por ano é entre € 200,- e € 2000,- dependendo da gravidade da doença.

11-2 Custos Indiretos

Os estudos dos custos médicos diretos demonstraram o encargo sócio-econômico do distúrbio. Entretanto, os custos totais da CRS são maiores. Com 85% dos pacientes com CRS em idade de trabalho (entre 18-65 anos de idade) os custos indiretos, tais como dias de trabalho perdidos e produtividade reduzida no trabalho aumentam significativamente o encargo econômico da doença (54).

Goetzel et al (956) tentou quantificar os custos indiretos da rinossinusite. Seu estudo de 2003 resultou na rinossinusite sendo chamada de uma das dez condições de saúde mais dispendiosas para os empregadores norte-americanos. Um grande banco de dados de múltiplos empregadores foi usado para rastrear reclamações de seguro através de seguro saúde dos funcionários, dias ausentes e incapacidade a curto prazo. Os episódios da doença foram relacionados aos dias de trabalho perdidos e as reclamações de incapacidade correlacionando corretamente o absentismo à uma determinada doença.

Em uma grande amostra (375,000), os pagamentos totais de cuidados com a saúde por funcionário por ano para rinossinusite (aguda ou crônica) eram de \$60.17, 46% dos quais resultaram dos custos do absentismo e incapacidade. Estes valores igualam o custo para os empregadores, desconsiderando o custo incorridos pelas outras partes e, portanto, depreciando tremendamente todo o encargo econômico da doença.

Em seu estudo de 2003, Bhattacharyya (643) utilizou pesquisas completadas pelos pacientes para determinar os custos diretos e indiretos da rinossinusite crônica. Os pacientes completaram uma pesquisa avaliando os sintomas da doença, detalhando o uso de medicação e quantificando os dias de trabalho perdidos atribuídos à CRS. De acordo com Bhattacharyya, o custo de tratar a CRS por paciente totalizou \$1.539 por ano. Quarenta por cento destes custos foram devido aos custos indiretos dos dias de trabalho perdidos; o número médio de dias de trabalho perdido nesta amostra de 322 pacientes foi de 4,8 dias (95% CI, 3,4-6,1). O estudo de Bhattacharyya tenta analisar os custos diretos e indiretos da CRS e os números finais são enormes. Assumindo um custo de \$1500 por paciente por ano e assumindo que a CRS afeta 32 milhões de norte-americanos, o custo geral da doença poderia ser \$47 bilhões se a gravidade da doença fosse similar a aquela avaliada no estudo para todos os pacientes com o distúrbio. Entretanto, isto parece ser uma suposição improvável.

Deve-se notar que neste último estudo, a população de pacientes avaliados foi gerada através de visitas a um otorrinolaringologista. Portanto, esta população de pacientes já fracassou na terapia inicial administrada pelos profissionais de saúde primários e possivelmente outro otolaringologistas. As intervenções terapêuticas pelo especialista apresentam, portanto, uma probabilidade de tendência em direção à terapia mais agressiva e, desta forma, mais cara.

Os encargos do absentismo são enormes e ainda é só o começo. O estado geral de saúde dos pacientes com CRS é insatisfatório em relação à população norte-americana normal (51). Esta qualidade de vida reduzida leva não somente ao absentismo, mas também contribui para a idéia de “presenteismo” ou produtividade reduzida quando no trabalho. Ray et al estimou a partir da Pesquisa Nacional de Entrevista sobre a Saúde de 1994, que os dias de trabalho perdidos devido a rinossinusite eram 12,5 milhões e os dias com atividade restrita eram 58,7 milhões de dias (949). O prejuízo econômico devido ao presenteismo não pode ser facilmente quantificado, mas com certeza aumenta o encargo da doença.

12 Medições dos desfechos na pesquisa

Medidas de Desfecho

O desenho do estudo concentrou-se amplamente na terapia médica. A FDA recomenda 3 componentes (957)

- 1) o objetivo do estudo deve ser apresentado claramente, junto com um resumo dos métodos usados para a análise dos resultados
- 2) o desenho deve permitir a avaliação quantitativa da eficácia (isto é, terapêutica) da droga por uma comparação válida com um grupo de controle
- 3) o protocolo do estudo deve definir precisamente o desenho e a duração do estudo, problemas com o tamanho da amostra e se os tratamentos são paralelos ou seqüenciais.

Uma única medida de desfecho primária é preferida para minimizar a possibilidade de um erro de Tipo I (assumir incorretamente que a droga é eficaz). Entretanto, a FDA reconhece que 2 podem ser apropriadas.

Os ensaios podem ser realizados na rinosinusite aguda e crônica com ou sem pólipos e podem considerar intervenções únicas, a curto ou longo prazo. Os estudos podem ser conduzidos em cuidado primário ou secundário e o critério para o diagnóstico, inclusão e exclusão junto com as medidas de desfecho dependerão do cenário.

	Cuidado primário	Cuidado secundário
a) perfil do sintoma & e gravidade usando VAS	+	+
b) endoscopia (pontuação, por ex. 0-3)	-	+
c) formação de imagem		
raio-X normal	+	-
CT	-	+
(pontuação, por ex. Lund-Mackay 0-24)		
d) uso de medicação	+	+

e) co-morbidade	+	+
por ex. alergia		
asma		
sensibilidade à aspirina		
f) histórico de tabagismo	+	+
g) testes adicionais	-/+	-/+
por ex. microbiologia		
olfato		
mediadores		
citologia		
função mucociliar		
hematologia		
via aérea		

Todos os estudos devem incluir:

Título

Justificativa para o estudo

Objetivos

Desenho

População do estudo: critério de inclusão e exclusão

Desfechos: primário e secundário

 Subjetivo e objetivo

Avaliações de segurança

Metodologia estatística/ análise de potência

Aprovação ética

Análise de desistência

Para resultados de desfecho transparente e igual, a coleta de alguns detalhes específicos é recomendada pela Força Tarefa de “Rinossinusite” (593, 594):

Para a rinossinusite aguda, a coleta de informações recomendada inclui:

- a. sintomas;
- b. sinais endoscópicos;
- c. nível de fluido ou opacificação total em um raio-X comum;
- d. medicamento usado;
- e. desistências.

Para CRS e NP, o seguinte conjunto de dados mínimos descrevendo as medidas do desfecho da pesquisa deve incluir:

- a. Sintomas conforme acima (VAS) para Rinossinusite Crônica (CRS);
para Pólipos Nasais (NP);
- b. QOL – saúde geral (SF36) para CRS e NP;
- c. Endoscopia – pólipos 0-4 (imagens e descrição) com base no pior lado detectado para CRS e NP
0 = ausência de pólipos ou pedras
1 = pólipos pedunculados somente no meato médio
2 = pólipos pedunculados fora do meato médio (equivalente à parte posterior do turbinado quando o turbinado médio é (parcialmente) ressectado ou ausente
3 = pólipos pedunculados atingindo o assoalho do nariz (ver 2);
- d. Descrição da varredura por CT – seguindo o sistema de Lund/Mackay para CRS e NP;
- e. olfato (validado) para NP;
- f. medicação usada para CRS e NP;
- g. desistências para CRS e NP;
- h. informações sobre asma e outras doenças da via respiratória inferior para CRS e NP.

Informações adicionais para todos os tipos de rinossinusite são exigidas em:

- a. medicação pré/pós intervenção terapêutica;
- b. histórico de tabagismo;
- c. alergia (histórico e teste);
- d. histórico de intolerância à aspirina.

Teste adicionais podem ser realizados, por exemplo, células, mediadores, clearance mucociliar, microbiologia, hematologia.

13 Esquemas fundamentados em evidência para diagnóstico e tratamento

13 Esquemas fundamentados em evidência para diagnóstico e tratamento

13-1 Introdução

Os seguintes esquemas para diagnóstico e tratamento são o resultado de uma avaliação crítica das evidências disponíveis.

13-2 Esquema de administração fundamentado em evidência para adultos com rinosinusite aguda

13-2-1 Esquema de administração fundamentado em evidência para adultos com rinosinusite aguda para cuidados primários

Diagnóstico

Fundamentado no sintoma, sem necessidade de radiologia

Sintomas

Início repentino de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser congestão/obstrução/bloqueio nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial;
- ± redução/perda do olfato;

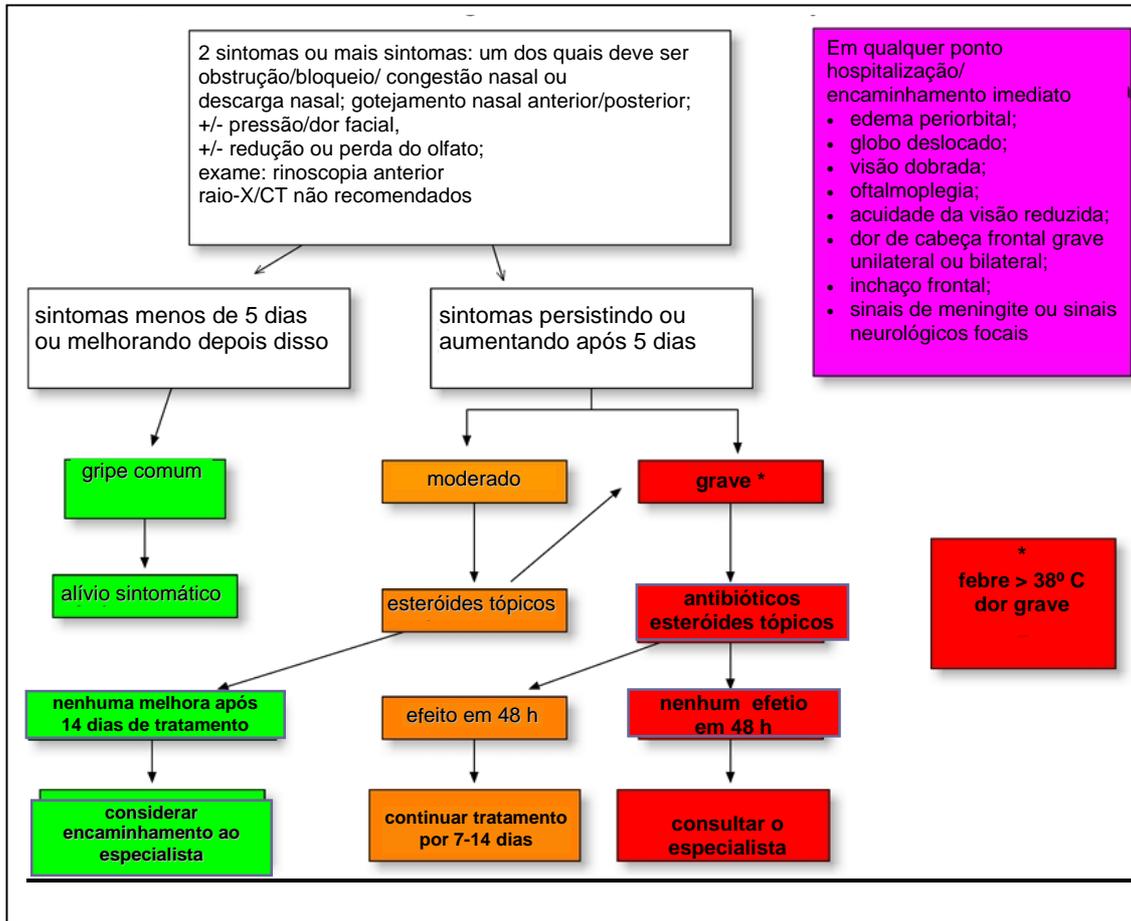
Tratamento

- leve: início com alívio sintomático (descongestionante, solução salina, analgésicos);
- moderado: esteróides tópicos adicionais
- grave: antibióticos e esteróides tópicos adicionais

Opções de tratamento

Terapia	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibiótico	Ia (49 estudos)	A	Sim: após 5 dias, ou em casos graves
Esteróides tópicos	Ib (1 estudo)	A	Sim
Adição de esteróides tópicos ao antibiótico	Ib (5 estudos)	A	Sim
Esteróide oral	Ib (2 estudos)	A	Sim, reduz dor na doença grave
Adição de anti-histamínicos orais em pacientes alérgicos	Ib (1 estudo)	B	Não
Ducha nasal	Nenhuma evidência (3 estudos)	D	Não
Descongestão	Nenhuma evidência (3 estudos)	D	Sim, como alívio sintomático
Mucolíticos	Nenhuma evidência (3 estudos)	D	Não
Fitoterapia	Ib (2)	A	Não

Esquema de tratamento para cuidado primário para adultos com rinossinusite aguda



13-2-2 Esquema de gerenciamento fundamentado em evidência para adultos com rinosinusite aguda para especialistas em ENT

Diagnóstico

Sintomas

Início repentino de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser congestão/obstrução/bloqueio nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial;
- ± redução/perda do olfato;

Sinais

- exame nasal (inchaço, vermelhidão, pus);
- exame oral: descarga posterior;
- excluir infecção dentária.

ENT-exame incluindo endoscopia nasal.

Não recomendado: raio-X normal.

Varredura por CT também **não** é recomendada, **exceto** com problemas adicionais, tais como:

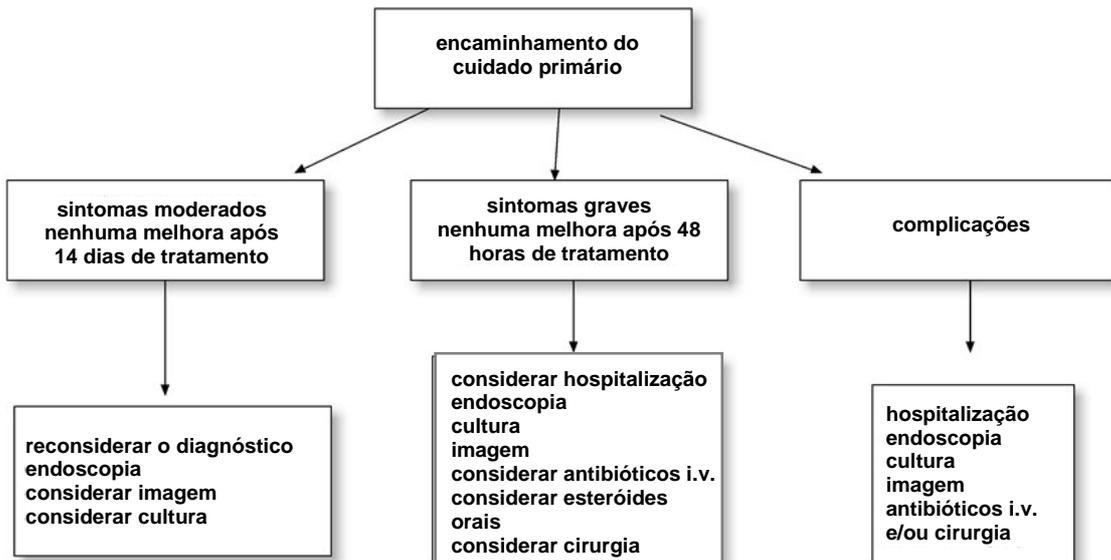
- doenças muito graves,
- pacientes imunocomprometidos;
- sinais de complicações.

Tratamento

Tratamento inicial dependendo da gravidade da doença:

Ver esquema abaixo.

Esquema de tratamento da rinossinusite aguda para especialista em ENT



13-2 Esquema de administração fundamentado por evidência para adultos com rinossinusite crônica

13-2-1 Esquema de administração fundamentado por evidência para adultos com CRS/NP para cuidados primários e especialista em não-ENT

Diagnóstico

Sintomas presentes por mais de 12 semanas

dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser congestão/obstrução/bloqueio nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial;
- ± redução/perda do olfato;

Informações adicionais de diagnóstico

- questões sobre alergia devem ser adicionadas e, se possível, testes de alergia devem ser realizados.

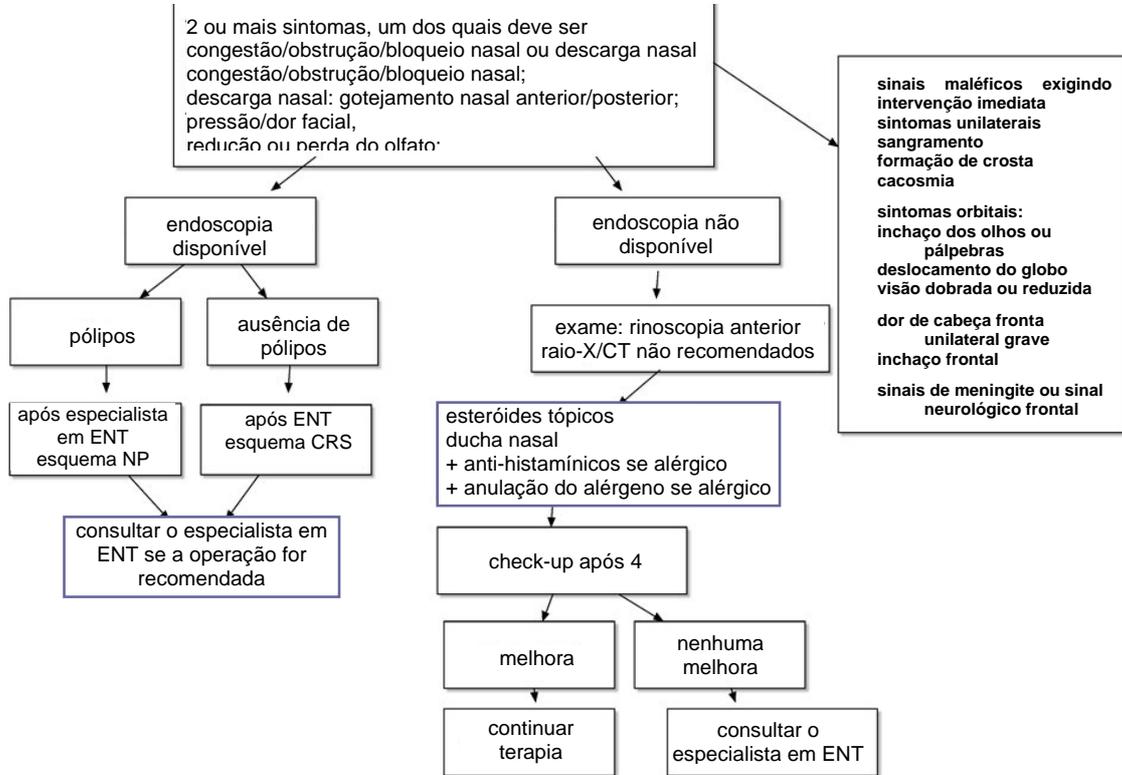
Não recomendado: raio-X normal ou varredura por CT

Tratamento

Opções de tratamento

Terapia	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibiótico	III	C	Não
Adição de esteróides tópicos ao antibiótico	Ib (4)	A	Sim
Esteróide oral	III	A	Não
Anti-histamínico oral adicional nos pacientes alérgicos	Ib (1)	B	Não
Anulação do alérgeno nos pacientes alérgicos	IV	D	Sim
Ducha salina	III	C	Sim, para alívio sintomático
Descongestão	Nenhum dado para uso único	D	Não
Antimicóticos – sistêmicos	Nenhum dado	D	Não
Antimicóticos – tópicos	III	D	Não
Mucolíticos	Nenhum dado		Não
Inibidores de bomba de próton	III	D	Não
Imunoterapia	Nenhum dado		Não
Fitoterapia	Nenhum dado		Não

Esquema de administração da rinossinusite crônica com ou sem pólipos nasais para cuidados primários e especialistas em não-ENT (CRS/NP)



Alguns destes estudos também incluem pacientes com polipose nasal além da CRS.

Exacerbações agudas da CRS devem ser tratadas como rinossinusite aguda {Pfaller, 2001 #705}.

13-2-2 Esquema para adultos com CRS para Especialistas em ENT

Diagnósticos

Sintomas presentes por mais de 12 semanas

dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser congestão/obstrução/bloqueio nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial;
- ± redução/perda do olfato;

Sinais

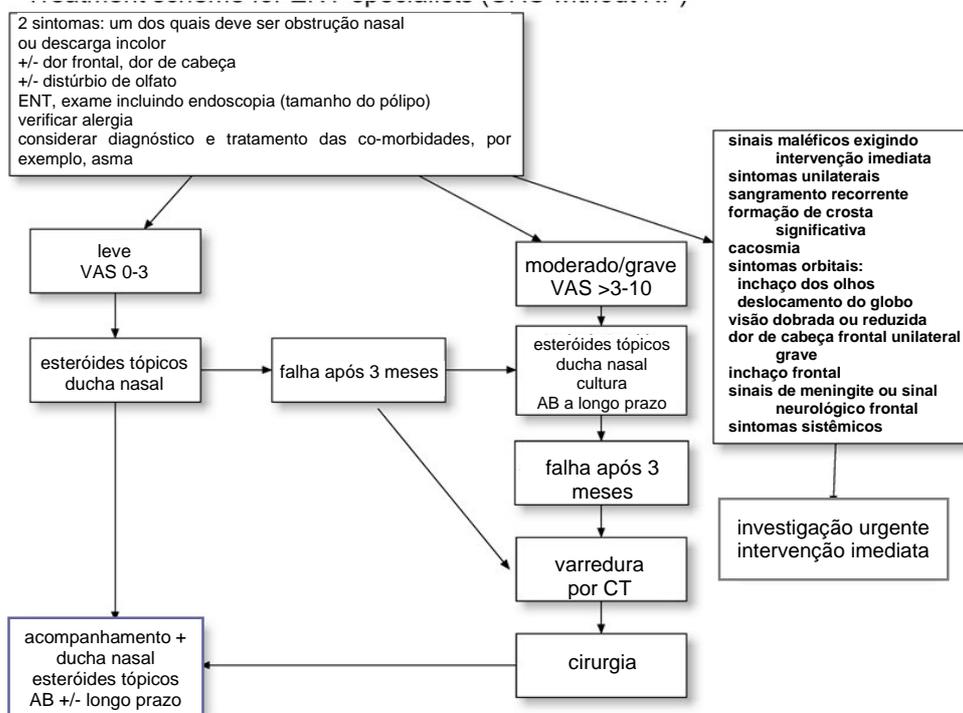
- Exame ENT, endoscopia;
- Revisão do diagnóstico e tratamento do médico de cuidados primários;
- Questionário para alergia e, se possível, testes alérgicos caso não tenham sido realizados ainda.

Tratamento

O tratamento deve ser fundamentado com base na gravidade dos sintomas

- Decidir sobre a gravidade da sintomatologia usando VAS

Esquema de tratamento para Especialistas em ENT para adultos com CRS sem pólipos nasais



Tratamento pós-operatório na CRS

Terapia	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos orais curto prazo <2 semanas	IV	D	Imediatamente pós-cirurgia, caso pus tenha sido encontrado durante a operação
Antibióticos orais longo prazo ~ 12 semanas	III	C	Sim
Esteróides tópicos	Nenhum dado disponível		Sim: imediatamente pós-cirurgia não: terapia a longo prazo
Esteróides orais	Nenhum dado disponível		Sim: imediatamente pós-cirurgia não: terapia a longo prazo
Ducha nasal	Nenhum dado disponível		Sim: imediatamente pós-cirurgia não: terapia a longo prazo

13-2-3 Esquema para adultos com NP para Especialistas em ENT

Diagnóstico

Sintomas presentes por mais de 12 semanas

dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser congestão/obstrução/bloqueio nasal ou descarga nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

- ± pressão/dor facial;
- ± redução/perda do olfato;

Sinais

- Exame ENT, endoscopia;
- Revisão do diagnóstico e tratamento do médico de cuidados primários;
- Questionário para alergia e, se possível, testes alérgicos caso não tenham sido realizados ainda,

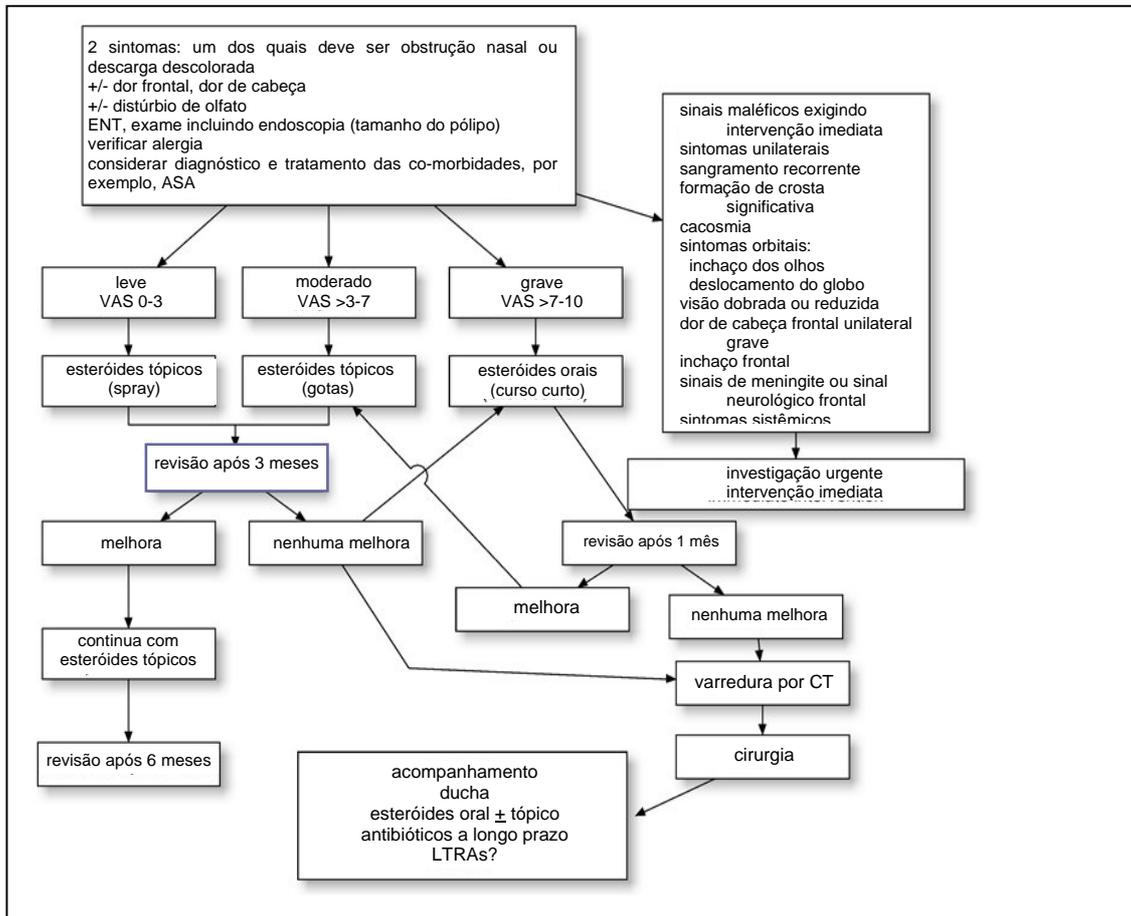
Gravidade dos sintomas

- (seguir a pontuação VAS para a gravidade total) leve/moderada/grave.

Tratamento

Terapia	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos orais curto prazo <2 semanas	Nenhum dado disponível		Não
Antibióticos orais longo prazo ~ 12 semanas	III (>6)	C	Sim
Antibióticos tópicos	Nenhum dado disponível		Não
Esteróides tópicos	I b	A	Sim
Esteróides orais	III	C	Sim
Ducha nasal	III Nenhum dado para uso único	C	Sim para alívio sintomático
Descongestionante tópico / oral	Nenhum dado para uso único		Não
Mucolíticos	VI (1)	D	Não
Antimicóticos – sistêmicos	VI	D	Não
Antimicóticos – tópicos	III	D	Não
Anti-histamínico oral em pacientes alérgicos	Ib (1)	B	Não
Terapia alérgica em pacientes alérgicos	Ib (1)	B	Não
Anulação do alérgeno em pacientes alérgicos	IV	D	Sim
Inibidores de bomba de próton	III (3)	C	Não
Imunoterapia	Nenhum dado		Não
Fitoterapia	Nenhum dado		Não

Esquema de tratamento para Especialistas em ENT para adultos com CRS com pólipos nasais

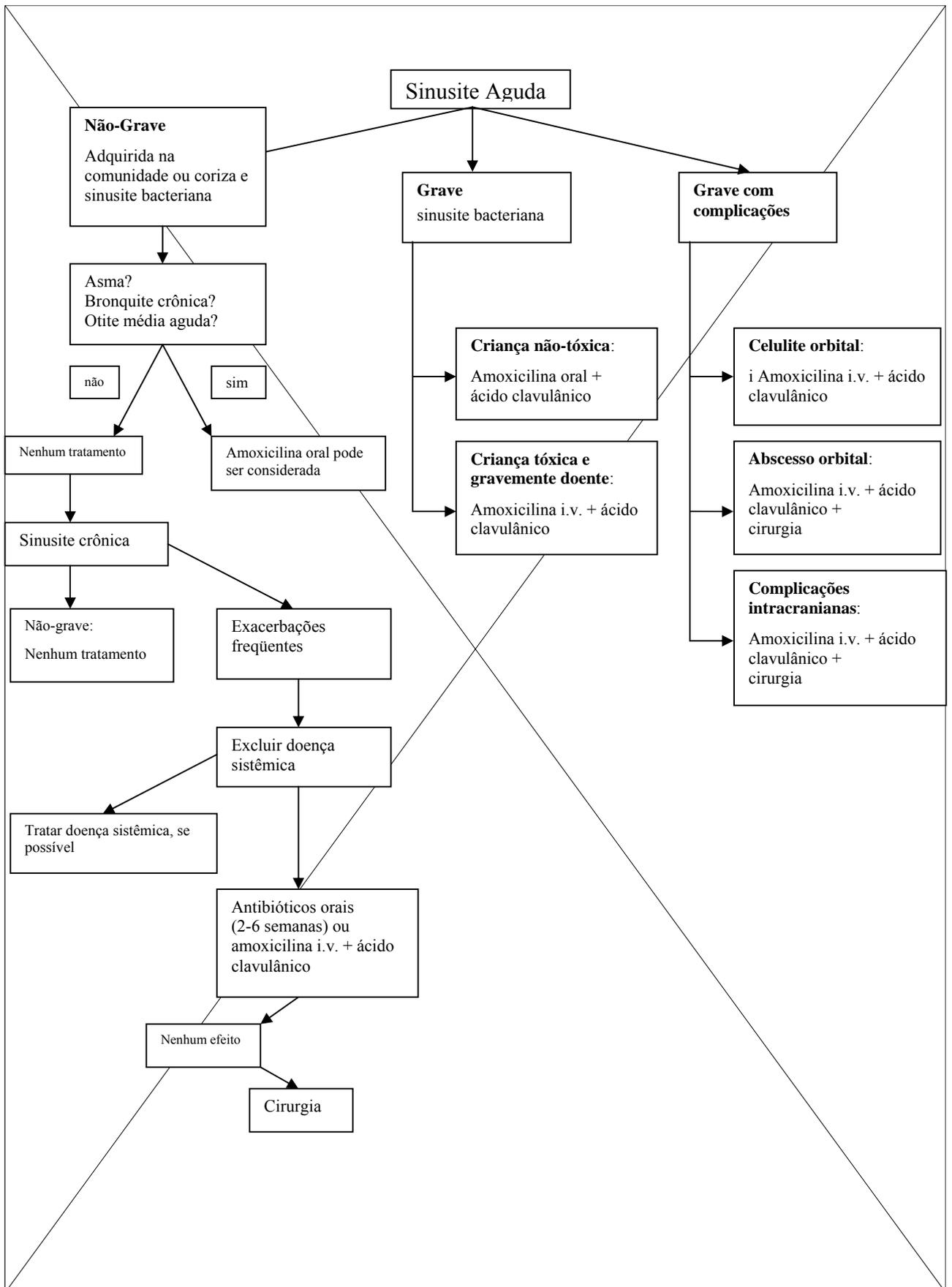


Cuidado pós-operatório imediato

Terapia	Nível	Grau de recomendação	Relevância
Antibióticos orais curto prazo <2 semanas	Nenhum dado disponível		Imediatamente pós-cirurgia, caso pus tenha sido encontrado durante a operação
Antibióticos orais longo prazo ~ 12 semanas	III	C	Sim
Antibióticos tópicos	Nenhum dado disponível		Não
Esteróides tópicos	Ib	A	Sim
Esteróides orais	III	C	Período curto em dose alta Período longo em dose baixa
Ducha nasal	Nenhum dado disponível	C	Sim, para uso imediato não, para uso por período longo
Descongestionante – tópico / oral	Nenhum dado disponível		Não

13-3 Esquemas fundamentados em evidência para terapia em crianças

O esquema a seguir deve ajudar diferentes disciplinas no tratamento da rinossinusite em crianças. As recomendações são fundamentadas nas evidências disponíveis, mas a escolha precisa ser feita dependendo das circunstâncias do caso individual.



14 Prioridades e necessidades da pesquisa

Enquanto nossa compreensão da CRS aumentou consideravelmente, isto serve somente para destacar as áreas que precisarão de exploração adicional e ensaios clínicos para validação das observações e hipóteses.

Epidemiologia: Identificando os fatores de risco para o desenvolvimento da CRS e NP

Nossa compreensão dos fatores de predisposição à CRS e NP permanece embrionária. Esta área sofreu de uma falta de exploração até hoje. Estudos epidemiológicos se concentraram na identificação dos fatores de risco pessoal e modificadores ambientais são necessários para aumentar nossa compreensão do processo da doença, seleção das populações apropriadas para os ensaios clínicos e interpretação das informações dos estudos genéticos.

Tratar deste assunto exigirá avaliação detalhada e acompanhamento a longo prazo de uma população afetada bem caracterizada para identificar os fatores de risco associados ao desenvolvimento da CRS. Um estudo de população prospectiva de um grupo de indivíduos não-atópicos e atópicos controlados com idade e sexo semelhantes pode permitir melhor caracterização da incidência de todos os sintomas do trato respiratório superior incluindo rinosinusite aguda e crônica durante um período de 5 anos. De forma similar, um acompanhamento a longo prazo de um coorte de pacientes com polipose nasal permitiria estudar o histórico natural da condição.

A identificação dos modificadores ambientais exigirá avaliação prospectiva de um coorte bastante grande de pacientes para monitorar o desenvolvimento da doença. Enquanto provavelmente não prático somente para a CRS, a tendência de desenvolver bancos de dados de informações médicas e genéticas em grandes populações tal como a iniciativa do UK BioBank pode eventualmente oferecer populações para esta pesquisa.

Além da infecção: Novos papéis para a bactéria:

É reconhecido, de forma crescente, que as bactérias podem desempenhar um papel na inflamação crônica da CRS. Entre outras, a *Staphylococcus Aureus* tem estado especificamente envolvida, com possível persistência favorecida pelos biofilmes bacterianos. Considerando esta evidência, o papel da bactéria na CRS precisa ser explorada ainda mais em pelo menos três áreas.

- 1) Fatores de hospedagem favorecendo a persistência da colonização bacteriana precisam ser melhores caracterizados.
- 2) A importância relativa dos biofilmes e *S Aureus* intracelular no desenvolvimento e persistência da CRS deve ser avaliada.
- 3) O papel da *S Aureus* no desenvolvimento ou persistência da CRS via células T estimulando a enterotoxina staphylococcal postulada diretamente através de um mecanismo superantigênico precisa ser validado.

Resposta do hospedeiro:

Estudos adicionais sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento da CTRS precisam ser identificados. Os eventos ocorrendo no nível do epitélio incluindo defesas não-específicas, tais como imunidade inata precisam de uma melhor descrição e oferecer alvos em potencial para a terapia.

Genética:

Finalmente, a patogênese da CRS pode ser melhor explorada com técnicas de pesquisa obtidas a partir do campo crescente da genética. Estudos de associação da população podem permitir a detecção de polimorfismos nos genes dos indivíduos sofrendo de CRS. Estudos dos genes candidatos em caminhos atualmente conhecidos podem permitir a identificação de polimorfismos genéticos específicos nas diferentes etapas do caminho, enquanto as varreduras completas do genoma investigando todo o genoma oferecem a esperança da identificação de novos genes dos quais não há suspeita de envolvimento.

Estudos sobre a expressão do gene em amostras de biópsia ajudarão a identificar ativação diferencial do gene em diferentes estados da doença e seguir diferentes cursos de terapia. Ambos oferecem a esperança do desenvolvimento de testes permitindo uma melhor diferenciação dos estados da doença e terapia alvo, com a atormentadora promessa de identificação de novos alvos medicáveis não explorados atualmente.

Estes estudos exigirão um coortes de investigadores treinados nestas novas técnicas e o desenvolvimento de grupos multidisciplinares para coletar e explorar as grandes populações necessárias para estes estudos. Iniciativas colaboradoras multinacionais terão que ser iniciadas para coletar os grandes tamanhos de amostra de indivíduos afetados necessária para este trabalho.

Ensaio Clínicos:

Embora muito trabalho tenha sido realizado recentemente em relação à rinossinusite crônica e aos pólipos nasais, este trabalho precisa ser validado em termos do seu impacto clínico. Nossa compreensão precisa ser traduzida para a terapia para a doença e hipóteses experimentais precisam ser verificadas pelos ensaios clínicos apropriados. As seguintes sugestões devem destacar algumas áreas de interesse para maiores investigações.

As áreas que foram identificadas precisam ser objetivadas com terapias específicas. Especificamente, meios de objetivar biofilmes, reduzir a colonização de *S Aureus* e da resposta de modulação para a enterotoxina *S Aureus* precisam ser desenvolvidos e avaliados através de ensaios clínicos bem desenhados.

As terapias existentes e emergentes precisam ser avaliadas criticamente para determinar quais são eficazes e em qual cenário. Existe uma necessidade urgente de ensaios randomizados, controlados por placebo para estudar o efeito dos antibióticos na rinossinusite aguda, rinossinusite crônica e exacerbações da rinossinusite crônica. Isto deve ser comparado com os esteróides nasais como uma modalidade única de tratamento para estas condições.

Um estudo prospectivo bem equipado sobre a eficácia dos macrólidos na CRS e NP deve permitir a validação dos efeitos positivos sugeridos por alguns estudos. O papel da terapia com antibiótico tópico nas exacerbações da CRS precisa ser realizado com pacientes bem caracterizados para identificar as situações ideais para o uso.

Da mesma forma, novas terapias introduzidas durante os próximos anos devem ser inspecionadas de perto antes da adoção difundida. Especificamente, espera-se que os médicos continuem cautelosos em relação às reclamações feitas sem o suporte de ensaios clínicos prospectivos equipados adequadamente.

A administração cirúrgica da CRS e NP provavelmente continuará a desempenhar um papel na administração da CRS. No futuro, ao invés de tentar demonstrar a superioridade de uma terapia em relação à outra, os estudos deveriam objetivar populações selecionadas de pacientes ou situações de forma a orientar os médicos a um uso racional dos complementos da terapia médica e/ou cirúrgica.

16 Apêndice PRECISAMOS DE MAIS APÊNDICES COMO QUESTIONÁRIOS DE QOL, ETC.

16-1 Pesquisa de testes olfativos publicados

Autor(es)	Ano	Nome do teste	Tempo do teste	País	Tamanho da amostra	Teste reteste	Diferenças dos indivíduos	Método
Cain {Cain, 1989 #8375; Cain, 1983 #10912; Cain, 1988 #10911}	1983 1988 1989	CCCRC	35 min	EUA	>700		Idade, sexo, doenças, distúrbios olfativos.	1/ Limiar. N-butanol. 2AFC método 4-corretos em seqüência. Narinas separadas. Odores em garrafas de compressão 2/Identificação. 10 odores (pontuação em &+1). Escolha forçada a partir de 20 (ou 16) descritores. Odores em jarros. Narinas separadas. Feedback.
Doty <i>et al</i> {Doty, 1984 #8383}	1984 (a,b) 1985	UPSIT	15 min	EUA	>3000	r=0.981	Idade, sexo, cultura, tabagismo, doença, distúrbio olfativo, simulação.	Identificação de 40 odores encapsulados. 4AFC. Técnica de arranhão-e-inalação
Wright {Wright, 1987 #6369} Kurtz <i>et al</i> {Kurtz, 2001 #10913}	1987 2001	Matriz de Confusão de Odor (OCM)	15 min	EUA	480		Doença.	Identificação de 10 odores cada um apresentado uma vez (100 estímulos ou 121 se um em branco for adicionado). Escolha forçada a partir de uma lista de 10 nomes. Padrão de identificação e identificação errônea do odor.
Hendriks {Hendriks, 1988 #10914}	1988	GITU		Países Baixos	221		Idade, sexo, distúrbio olfativo.	Identificação de 18 ou 36 odores. Escolha forçada a partir de 4 alternativas ou a partir de uma lista de 24 para 18 odores a serem identificados. Odores da "vida diária". Odores em jarros.
Corwin {Corwin, 1989 #10915}	1989 1992	YN-OIT		EUA			Idade, doença	Com base em 20 odores UPSIT. Correspondência Sim ou Não de um descritor para um odor proposto.

Autor(es)	Ano	Nome do Teste	Tempo do teste	País	Tamanho da amostra	Teste reteste	Diferenças dos indivíduos	Método
Takagi {Takagi, 1987 #10977}	1989	T&T Olfatômetro		Japão	>1000		Distúrbios olfativos.	Limiares de detecção e reconhecimento para 5 odorantes. Odores em pedaços de papel filtro. Narinas separadas.
Anderson <i>et al</i>	1992	SDOIT		EUA	Crianças jovens		Idade.	Identificação de 10 odores. Escolha forçada usando um arranjo de 20 estímulos visuais. Odores em jarros.
Eloit e Trotier {Eloit, 1994 #10976}	1994			França	84		Distúrbio olfativo, doença.	Odores em garrafas. 1/Limiar de 5 odorantes. 2/Identificação de 6 odorantes. Odores em garrafas.
Doty <i>et al</i> {Doty, 1996 #10926; Doty, 1995 #10927}	1995 1996	CC-SIT MOD-SIT	5 min	EUA Europa Ásia	>3000	r=0.71	Idade, sexo, distúrbios olfativos.	Identificação de 12 odores encapsulados. 4AFC. Técnica de arranhão-e-inalação.
Kobal <i>et al</i> {Kobal, 1996 #10957}	1996		5 min	Alemanha	152	r=0.73	Sexo, distúrbio olfativo, idade.	Identificação de 7 odores em canetas. Escolha forçada a partir de 4 alternativas.
Robson <i>et al</i> {Robson, 1996 #10975}	1996	Teste olfativo combinador		Reino Unido e Nova Zelândia	227		Distúrbio olfativo.	1/Limiar para n-butanol. Odores em recipientes plásticos. 2/Identificação de 9 odores. 4AFCE. Odores em jarros.
Hummel <i>et al</i> {Hummel, 1997 #10956} Kobal <i>et al</i> {Kobal, 2000 #10937}	1997 2000	Bastão olfativo		Alemanha Suíça, Áustria, Austrália, Itália, EUA	>1000	r=0.72	Idade, distúrbio olfativo	Odores em canetas. 1/ Limiar para n-butanol. Paradigma triplo de escolha forçada. Método de escada única. 2/Discriminação: 16 trios de odores. Identificar a caneta com o cheiro diferente. Escolha forçada. 3/Identificação: 16 odores. 4AFC

Autor(es)	Ano	Nome do Teste	Tempo do teste	País	Tamanho da amostra	Teste reteste	Diferenças dos indivíduos	Método
Davidson e Murphy {Davidson, 1997 #10918}	1997	AST	5 min	EUA	100		Distúrbio olfativo.	Detecção do isopropanol. Medição conforme distância do nariz.
Ahlskog et al {Ahlskog, 1998 #10919}	1998	CA-UPSIT		Guamania Chamorro	57		Doença neurodegenerativa. Nível educacional.	Identificação de 20 odores encapsulados. 4AFC. Técnica de arranhão-e-inalação.
Nordin {Nordin, 1998 #10921}	1998	SOIT	15 min	Suécia Finlândia	>600	r=0.79	Idade, sexo, distúrbio olfativo.	Identificação de 16 odores em garrafas. 4AFC
Kremer et al {Kremer, 1998 #10922}	1998		4 min	Alemanha Países Baixos	>200		Hiposmia.	6 sabores aspergidos na boca aberta. Odores em sprays nasais.
McCaffrey et al {McCaffrey, 2000 #10923}	2000	PST		EUA	40		Discriminação entre demência por Alzheimer e depressão profunda.	Identificação de 3 odores encapsulados. 4AFC. Técnica de arranhão-e-inalação.
Kobal et al {Kobal, 2001 #10924}	2001	Teste „aleatório”	10 min	Alemanha	273	r=0.71	Sexo, distúrbio olfativo.	Rotulagem de 16 concentrações de dois odorantes apresentados aleatoriamente.
Hummel et al {Hummel, 2001 #10930}	2001	“Teste de identificação de 4 minutos quatro minutos”	4 min	Alemanha	1,012	r=0.78	Idade, distúrbio olfativo.	Identificação de 12 odores. 4AFC. Odores em canetas.

16-2 Fonte de alguns Testes olfatórios

University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) [Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia]

Sensonics Inc

125 White Horse Pike

Haddon Heights

New Jersey 08035

USA [EUA]

Tel: (Internacional +1 609 547 7702

Fax No: (Internacional +1 609 547 5665

www.smelltest.com.usa

Sniffin' Sticks

Burghart medizintechnik

Tinsdaler weg 175

Tel: +49 (0) 103 800 76-0

Fax: +49 (0) 4 103 800 76-29

E-mail: sniffin@burghart.net

www.burghart.net

Teste de Zurique

UniversitätsSpital Zürich

Klinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie

Frauenklinikstr 24

CH-8091 Zürich

Tel: +44 1 255 5860

Fax: +41 1 255 4556

E-mail: simmen@jorl.usz.ch

Referências:

1. New guidelines for sinusitis target prescribing practices. *Dis Manag Advis* 2004;10(3):27-30.
2. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(1 Suppl):1-45.
3. Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, 1996. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1-68.
4. Bachert C, Hormann K, Mosges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003;58(3):176-91.
5. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. International Rhinosinusitis Advisory Board. *Ear Nose Throat J* 1997;76(12 Suppl):1-22.
6. Winstead W. Rhinosinusitis. *Prim Care* 2003;30(1):137-54.
7. Slavin RG. Nasal polyps and sinusitis. *Jama* 1997;278(22):1849-54.
8. Sturgess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JA. Cilia with defective radial spokes: a cause of human respiratory disease. *N Engl J Med* 1979;300(2):53-6.
9. Bhattacharyya NI. The role of infection in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2(6):500-6.
10. Zacharek MA, Krouse JH. The role of allergy in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(3):196-200.
11. Jones NS. CT of the paranasal sinuses: a review of the correlation with clinical, surgical and histopathological findings. *Clin Otolaryngol* 2002;27(1):11-7.
12. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol* 1997;22(1):47-51.
13. Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):342-9.
14. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 1996;23:48-56.
15. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2 Suppl):S520-9.
16. Vento SI, Ertama LO, Hytonen ML, Wolff CH, Malmberg CH. Nasal polyposis: clinical course during 20 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(3):209-14.
17. Bachert C, Van Cauwenberge PBl. Inflammatory mechanisms in chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(4):209-17.
18. Berger G, Kattan A, Bernheim J, Ophir DI. Polypoid mucosa with eosinophilia and glandular hyperplasia in chronic sinusitis: a histopathological and immunohistochemical study. *Laryngoscope* 2002;112(4):738-45.
19. Rudack C, Stoll W, Bachert C. Cytokines in nasal polyposis, acute and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998;12(6):383-8.

20. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Bean DK, Song YL, Schotman E, et al. Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15(4):443-50.
21. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasruel Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44.
22. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack Cl. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(6 Pt 1):837-42.
23. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999;28(4):717-22.
24. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):243-9.
25. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59(1):17-21.
26. Caplin I, Haynes JT, Spahn J. Are nasal polyps an allergic phenomenon? *Ann Allergy* 1971;29(12):631-4.
27. Gwaltney JM, Jr., Jones JG, Kennedy DW. Medical management of sinusitis: educational goals and management guidelines. The International Conference on sinus Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:22-30.
28. Leggett JE. Acute sinusitis. When--and when not--to prescribe antibiotics. *Postgrad Med* 2004;115(1):13-9.
29. Lindbaek M. Acute sinusitis: guide to selection of antibacterial therapy. *Drugs* 2004;64(8):805-19.
30. Williams Jr JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4).
31. Varonen H, Savolainen S, Kunnamo I, Heikkinen R, Revonta M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology* 2003;41(1):37-43.
32. Engels EA, Terrin N, Barza M, Lau J. Meta-analysis of diagnostic tests for acute sinusitis. *J Clin Epidemiol* 2000;53(8):852-62.
33. Giesbers HrNo-IVTV, Nationale Atlas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, < Gezondheid/Ziekten en aandoeningen/Ziekten van de ademhalingswegen, 27 september 2002. Neusbijholte ontsteking 1995-1999. 2002 [cited; Available from: <http://www.zorgatlas.nl>
34. Gijzen R, Poos M. *Nationaal Kompas*. 2003 [cited; Available from:
35. Gwaltney JM, Jr. Acute community-acquired sinusitis. *Clin Infect Dis* 1996;23(6):1209-23; quiz 1224-5.
36. Berg O, Carenfelt C, Kronvall G. Bacteriology of maxillary sinusitis in relation to character of inflammation and prior treatment. *Scand J Infect Dis* 1988;20(5):511-6.
37. Felmingham D, Feldman C, Hryniewicz W, Klugman K, Kohno S, Low DE, et al. Surveillance of resistance in bacteria causing community-acquired respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(Suppl 2):12-42.

38. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl S1):49-59.
39. Klossek JM, Chidiac C, Serrano E. Current position of the management of community-acquired acute maxillary sinusitis or rhinosinusitis in France and literature review. *Rhinology* 2005;43(SUPPL. 19):1-33.
40. Cars O, Molstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357(9271):1851-3.
41. Benninger M, Brook I, Farrell DJ. Disease severity in acute bacterial rhinosinusitis is greater in patients infected with *Streptococcus pneumoniae* than in those infected with *Haemophilus influenzae*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(4):523-8.
42. 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 (Pt 1):355-65.
43. Hinni ML, McCaffrey TV, Kasperbauer JL. Early mucosal changes in experimental sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107(4):537-48.
44. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc* 1998;19(4):181-4.
45. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1-7.
46. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44(2):116-22.
47. Alho OP, Karttunen TJ, Karttunen R, Tuokko H, Koskela M, Suramo I, et al. Subjects with allergic rhinitis show signs of more severely impaired paranasal sinus functioning during viral colds than nonallergic subjects. *Allergy* 2003;58(8):767-71.
48. Karlsson G, Holmberg K. Does allergic rhinitis predispose to sinusitis? *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:26-8; discussion 29.
49. Wise SK, Wise JC, DeGaudio JM. Association of nasopharyngeal and laryngopharyngeal reflux with postnasal drip symptomatology in patients with and without rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology* 2006;20(3):283-289.
50. Dinis PB, Martins ML, Subtil J. Does *Helicobacter pylori* play a role in upper respiratory tract inflammation? A case report. *Ear Nose Throat J* 2005;84(4):238-40.
51. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;113(1):104-9.
52. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, Anon J, Georgitis J, Davis ML, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(6 Pt 2):S1-20.
53. Collins JG. Prevalence of selected chronic conditions: United States, 1990-1992. *Vital Health Stat* 10 1997(194):1-89.
54. Blackwell DCJ, Coles R. Summary health statistics for US adults: National Health Interview Survey 1997. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2002;10(205):15.

55. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(3):320-3.
56. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. *Clin Otolaryngol* 1998;23(3):224-6.
57. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(7 Pt 2 Suppl 110):1-22.
58. Bonfils P, Nores JM, Halimi P, Avan P, Le Bihan C, Landais P. Correlation between nasosinus symptoms and topographic diagnosis in chronic rhinosinusitis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2005;114(1 I):74-83.
59. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003;113(7):1199-205.
60. Greisner WA, 3rd, Settupane GA. Hereditary factor for nasal polyps. *Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):283-6.
61. Gordts F, Clement, P.A.R., Buisseret, T. Prevalence of sinusitis signs in a non-ENT population. *Otorhinolaryngology* 1996;58:315-319.
62. Ahsan SF, Jumans S, Nunez DA. Chronic rhinosinusitis: a comparative study of disease occurrence in North of Scotland and Southern Caribbean otolaryngology outpatient clinics over a two month period. *Scott Med J* 2004;49(4):130-3.
63. Al-Rawi MM, Edelstein DR, Erlandson RAI. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: a clinicopathologic and electron microscopic study. *Laryngoscope* 1998;108(12):1816-23.
64. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. The prevalence of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Clin Otolaryngol* 2000;25(1):19-22.
65. Rowe-Jones JM, Shembekar M, Trendell-Smith N, Mackay IS. Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study. *Clin Otolaryngol* 1997;22(2):167-71.
66. Rowe-Jones JM, Trendell-Smith N, Shembekar M, Mackay IS. Polypoid rhinosinusitis in patients with host defence deficiencies: cellular infiltration and disease severity. *Rhinology* 1997;35(3):113-7.
67. Wojtczak HA, Kerby GS, Wagener JS, Copenhaver SC, Gotlin RW, Riches DW, et al. Beclomethasone dipropionate reduced airway inflammation without adrenal suppression in young children with cystic fibrosis: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32(4):293-302.
68. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(1):14-6.
69. Jones NS, Carney AS, Davis A. The prevalence of allergic rhinosinusitis: a review. *J Laryngol Otol* 1998;112(11):1019-30.
70. Bailey B. The impact of pollution on the upper alimentary and respiratory tracts. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;106:736-740.
71. Stammberger H. *Functional endoscopic sinus surgery*. Philadelphia: B.C. Decker; 1991.
72. Slavin RG. Sinusitis in adults and its relation to allergic rhinitis, asthma, and nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(5 Pt 2):950-6.
73. Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA

- expression of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):39-48.
74. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61(5):310-4.
 75. Shapiro GG. Role of allergy in sinusitis. *Pediatr Infect Dis* 1985;4(6 Suppl):S55-9.
 76. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. *Pediatrics* 1991;87(3):311-6.
 77. Beninger M. Rhinitis, sinusitis and their relationship to allergies. *Am J Rhinol* 1992;6:37-43.
 78. Grove R, Farrior, J. Chronic hyperplastic sinusitis in allergic patients: a bacteriologic study of 200 operative cases. *J Allergy Clin Immunol* 1990;11:271-276.
 79. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(6):687-91.
 80. Friedman WH. Surgery for chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1975;85(12 pt 1):1999-2011.
 81. Hinriksdottir I, Melen I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:30-2.
 82. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia. *Jama* 1994;271(5):363-7.
 83. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. *Rhinology* 1994;32(2):65-7.
 84. Naclerio RM, deTineo ML, Baroody FM. Ragweed allergic rhinitis and the paranasal sinuses. A computed tomographic study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(2):193-6.
 85. Moser FG, Panush D, Rubin JS, Honigsberg RM, Sprayregen S, Eisig SB. Incidental paranasal sinus abnormalities on MRI of the brain. *Clin Radiol* 1991;43(4):252-4.
 86. Lloyd GA. CT of the paranasal sinuses: study of a control series in relation to endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol* 1990;104(6):477-81.
 87. Havas TE, Motbey JA, Gullane PJ. Prevalence of incidental abnormalities on computed tomographic scans of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(8):856-9.
 88. Patel K, Chavda SV, Violaris N, Pahor AL. Incidental paranasal sinus inflammatory changes in a British population. *J Laryngol Otol* 1996;110(7):649-51.
 89. Zinreich SJ, Kennedy DW, Kumar AJ, Rosenbaum AE, Arrington JA, Johns ME. MR imaging of normal nasal cycle: comparison with sinus pathology. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12(6):1014-9.
 90. Lane AP, Pine HS, Pillsbury HC, 3rd. Allergy testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(1):9-15.
 91. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.

92. Slavin RG. Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. *Ann Allergy* 1982;49(2):76-9.
93. Juntunen K, Tarkkanen J, Makinen J. Caldwell-Luc operation in the treatment of childhood bronchial asthma. *Laryngoscope* 1984;94(2 Pt 1):249-51.
94. Nisioka GJ, Cook, P.R., Davis, W.E., McKinsey, J.P. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(6):494-500.
95. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66(3):250-7.
96. Schwartz HJ, Thompson JS, Sher TH, Ross RJ. Occult sinus abnormalities in the asthmatic patient. *Arch Intern Med* 1987;147(12):2194-6.
97. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):73-80.
98. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope* 2001;111(2):233-5.
99. Porter JP, Patel AA, Dewey CM, Stewart MG. Prevalence of sinonasal symptoms in patients with HIV infection. *Am J Rhinol* 1999;13(3):203-8.
100. Garcia-Rodriguez JF, Corominas M, Fernandez-Viladrich P, Monfort JL, Dicenta M. Rhinosinusitis and atopy in patients infected with HIV. *Laryngoscope* 1999;109(6):939-44.
101. Sabini P, Josephson GD, Reisacher WR, Pincus R. The role of endoscopic sinus surgery in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am J Otolaryngol* 1998;19(6):351-6.
102. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245(4922):1066-73.
103. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245(4922):1073-80.
104. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C, Cassiman JJ. Detection of 98.5% of the mutations in 200 Belgian cystic fibrosis alleles by reverse dot-blot and sequencing of the complete coding region and exon/intron junctions of the CFTR gene. *Genomics* 1993;18(3):693-7.
105. De Gaudemar I, Contencin P, Van den Abbeele T, Munck A, Navarro J, Narcy P. Is nasal polyposis in cystic fibrosis a direct manifestation of genetic mutation or a complication of chronic infection? *Rhinology* 1996;34(4):194-7.
106. Kerrebijn JD, Poublon RM, Overbeek SE. Nasal and paranasal disease in adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1992;5(10):1239-42.
107. Stern RC, Boat TF, Wood RE, Matthews LW, Doershuk CF. Treatment and prognosis of nasal polyps in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1982;136(12):1067-70.
108. Davidson TM, Stearns G. Extended indications for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994;73(7):467-8, 473-4.
109. Jorissen MB, De Boeck K, Cuppens H. Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(5 Pt 1):1412-6.

110. Ellegard EK. The etiology and management of pregnancy rhinitis. *Am J Respir Med* 2003;2(6):469-75.
111. Sobol SE, Frenkiel S, Nachtigal D, Wiener D, Teblum C. Clinical manifestations of sinonasal pathology during pregnancy. *J Otolaryngol* 2001;30(1):24-8.
112. Sorri M, Hartikainen-Sorri AL, Karja J. Rhinitis during pregnancy. *Rhinology* 1980;18(2):83-6.
113. Zinreich SJ, Mattox, D.E., Kennedy, D.W., Chisholm, H.L., Diffley, D.M., Rosenbaum, A.E. Concha bullosa: CT evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:788-784.
114. Caughey RJ, Jameson MJ, Gross CW, Han JK. Anatomic risk factors for sinus disease: fact or fiction? *Am J Rhinol* 2005;19(4):334-9.
115. Bolger WE, Butzin CA, Parsons DS. Paranasal sinus bony anatomic variations and mucosal abnormalities: CT analysis for endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1991;101(1 Pt 1):56-64.
116. Holbrook EH, Brown CL, Lyden ER, Leopold DA. Lack of significant correlation between rhinosinusitis symptoms and specific regions of sinus computer tomography scans. *American Journal of Rhinology* 2005;19(4):382-387.
117. Wagenmann M, Naclerio RM. Complications of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 2):552-4.
118. Willner A, Choi SS, Vezina LG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol* 1997;11(5):355-60.
119. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253(7):435-9.
120. Yasan H, Dogru H, Baykal B, Douner F, Tuz M. What is the relationship between chronic sinus disease and isolated nasal septal deviation? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133(2):190-193.
121. Kayalioglu G, Oyar O, Govsa F. Nasal cavity and paranasal sinus bony variations: a computed tomographic study. *Rhinology* 2000;38(3):108-13.
122. Perez P, Sabate J, Carmona A, Catalina-Herrera CJ, Jimenez-Castellanos J. Anatomical variations in the human paranasal sinus region studied by CT. *J Anat* 2000;197(Pt 2):221-7.
123. Bhattacharyya N. Bacterial infection in chronic rhinosinusitis: A controlled paired analysis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(6):544-548.
124. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante Al. Microbiology of middle meatus in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(1):9-15.
125. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. *J Otolaryngol* 1996;25(4):249-56.
126. Brook I. Bacteriology of chronic maxillary sinusitis in adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(6):426-8.
127. 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(3):162-168.
128. Riechelmann H, Deutschle T, Rozsasi A, Keck T, Polzehl D, Burner H. Nasal biomarker profiles in acute and chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2005;35(9):1186-1191.

129. Seiberling KA, Grammer L, Kern RC. Chronic rhinosinusitis and superantigens. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2005;38(6):1215-1236.
130. Schubert MS. Fungal rhinosinusitis: diagnosis and therapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1(3):268-76.
131. Schubert MS. Allergic fungal sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37(2):301-26.
132. 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(9):877-84.
133. Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. 'Eosinophilic fungal rhinosinusitis': a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003;113(2):264-9.
134. Pant H, Kette FE, Smith WB, Wormald PJ, Macardle PJ. Fungal-specific humoral response in eosinophilic mucus chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115(4):601-606.
135. Sasama J, Sherris DA, Shin SH, Kephart GM, Kern EB, Ponikau JU. New paradigm for the roles of fungi and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 2005;13(1):2-8.
136. Shin SH, Ponikau JU, Sherris DA, Congdon D, Frigas E, Homburger HA, et al. Chronic rhinosinusitis: An enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114(6):1369-1375.
137. Ragab A, Clement P, Vincken W, Nolard N, Simones F. Fungal cultures of different parts of the upper and lower airways in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2006;44(1):19-25.
138. Murr AH, Goldberg AN, Vesper S. Fungal speciation using quantitative polymerase chain reaction (QPCR) in patients with and without chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(8):1342-1348.
139. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Podbielski A, Riechelmann H. Effect of nasal antifungal therapy on nasal cell activation markers in chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132(7):743-747.
140. 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(5):1149-56.
141. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: A clinicopathological study. *American Journal of Rhinology* 2006;20(3):278-282.
142. Kennedy DW, Senior BA, Gannon FH, Montone KT, Hwang P, Lanza DC. Histology and histomorphometry of ethmoid bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1998;108(4 Pt 1):502-7.
143. Khalid AN, Hunt J, Perloff JR, Kennedy DW. The role of bone in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112(11):1951-7.
144. Perloff JR, Gannon FH, Bolger WE, Montone KT, Orlandi R, Kennedy DW. Bone involvement in sinusitis: an apparent pathway for the spread of disease. *Laryngoscope* 2000;110(12):2095-9.
145. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucocoeles and surgery in iatrogenic diseases]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999;116(2):85-91.

146. Gutman M, Houser S. Iatrogenic maxillary sinus recirculation and beyond. *Ear Nose Throat J* 2003;82(1):61-3.
147. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(7):625-9.
148. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, Jankowski R, Serrano E, Chanal I, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: A cross-sectional, case-control study. *Allergy* 2005;60(2):233-237.
149. Johansson L, Bramerson A, Holmberg K, Melen I, Akerlund A, Bende M. Clinical relevance of nasal polyps in individuals recruited from a general population-based study. *Acta Otolaryngol* 2004;124(1):77-81.
150. Larsen PL, Tos M. Origin of nasal polyps. *Laryngoscope* 1991;101(3):305-12.
151. Larsen PL, Tos M. Site of origin of nasal polyps. Transcranially removed nasosethmoidal blocks as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Rhinology* 1995;33(4):185-8.
152. Larsen P, Tos M. Anatomic site of origin of nasal polyps: endoscopic nasal and paranasal sinus surgery as a screening method for nasal polyps in autopsy material. *Am J Rhinol* 1996;10:211=216.
153. Drake-Lee A. Nasal polyps. In: Mygind N, Naclerio RM, editor. *Allergic and non-allergic rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993.
154. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2002;122(2):179-82.
155. Settupane GA, Chafee, F.H. Nasal polyps in asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
156. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. In: Settupane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M, editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 97-104.
157. Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254(Suppl 1):S85-8.
158. Rugina M, Serrano E, Klossek JM, Crampette L, Stoll D, Bebear JP, et al. Epidemiological and clinical aspects of nasal polyposis in France; the ORLI group experience. *Rhinology* 2002;40(2):75-9.
159. Collins MM, Pang YT, Loughran S, Wilson JA. Environmental risk factors and gender in nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 2002;27(5):314-7.
160. Drake-Lee AB, Lowe D, Swanston A, Grace A. Clinical profile and recurrence of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1984;98(8):783-93.
161. Moloney JR. Nasal polyps, nasal polypectomy, asthma, and aspirin sensitivity. Their association in 445 cases of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1977;91(10):837-46.
162. Larsen K, Tos M. Clinical course of patients with primary nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1994;114(5):556-9.
163. Settupane G. Epidemiology of nasal polyps. In: Settupane G, Lund VJ, Bernstein JM, Tos M., editor. *Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment*. Rhode Island: Oceanside Publications; 1997. p. 17-24.
164. Hosemann W, Gode U, Wagner W. Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 1994;15(2):85-98.

165. Bunnag C, Pacharee P, Vipulakom P, Siriyananda C. A study of allergic factor in nasal polyp patients. *Ann Allergy* 1983;50(2):126-32.
166. Kern R, Schenck H-P. Allergy: a constant factor in the etiology of so-called mucous nasal polyps. *J Allergy* 1993;4:483.
167. Delaney JC. Aspirin idiosyncrasy in patients admitted for nasal polypectomy. *Clin Otolaryngol* 1976;1(1):27-30.
168. Blumstein GI, Tuft LI. Allergy treatment in recurrent nasal polyposis: its importance and value. *Am J Med Sci* 1957;234(3):269-80.
169. English G. Nasal polyposis. In: GM E, editor. *Otolaryngology*. Philadelphia: Harper and Row; 1985. p. 1-30.
170. Pepys J, Duveen GE. Negative skin tests in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol* 1951;2:147-160.
171. Drake-Lee AB. Histamine and its release from nasal polyps: preliminary communication. *J R Soc Med* 1984;77(2):120-4.
172. Liu CM, Shun CT, Hsu MM. Lymphocyte subsets and antigen-specific IgE antibody in nasal polyps. *Ann Allergy* 1994;72(1):19-24.
173. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge Pl. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(4):607-14.
174. Pang YT, Eskici O, Wilson JA. Nasal polyposis: role of subclinical delayed food hypersensitivity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(2):298-301.
175. Downing E, Braman S, Settupane GA. Bronchial reactivity in patients with nasal polyposis before and after polypectomy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69(2):102.
176. Settupane GA, Chafee FH, Klein DE. Aspirin intolerance. II. A prospective study in an atopic and normal population. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53(4):200-4.
177. Chafee F, Settupane GA. Aspirin intolerance. I. Frequency in an allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 1974;53:193-199.
178. 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(1):32-7.
179. 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(5):276-84.
180. Spector SL, Wangaard CH, Farr RS. Aspirin and concomitant idiosyncrasies in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1979;64(6 Pt 1):500-6.
181. Ogino S, Harada T, Okawachi I, Irifune M, Matsunaga T, Nagano T. Aspirin-induced asthma and nasal polyps. *Acta Otolaryngol Suppl* 1986;430:21-7.
182. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):5-13.
183. May A, Wagner D, Langenbeck U, Weber A. [Family study of patients with aspirin intolerance and rhinosinusitis]. *Hno* 2000;48(9):650-4.
184. Moloney JR, Oliver RT. HLA antigens, nasal polyps and asthma. *Clin Otolaryngol* 1980;5(3):183-9.
185. Cohen NA, WidELITZ JS, Chiu AG, Palmer JN, Kennedy DW. Familial aggregation of sinonasal polyps correlates with severity of disease. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(4):601-604.

186. Luxenberger W, Posch U, Berghold A, Hofmann T, Lang-Loidolt D. HLA patterns in patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(3):137-9.
187. Molnar-Gabor E, Endreffy E, Rozsasi A. HLA-DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotypes in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 1):422-5.
188. Ramirez-Anguiano J, Yamamoto-Furusho JK, Barquera R, Beltran O, Granados J. Association of HLA-DR3 and HLA-DR4 with sinonasal polyposis in Mexican Mestizos. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;135(1):90-93.
189. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. *Ann Intern Med* 1973;78(1):57-63.
190. Settipane GA. Benefit/risk ratio of aspirin. *NES Allergy Proceedings* 1981;2:96-102.
191. Drake-Lee A. Nasal polyps in identical twins. *J Laryngol Otol* 1992;106(12):1084-5.
192. Kostuch M, Klatka J, Semczuk A, Wojcierowski J, Kulczycki L, Oleszczuk J. Analysis of most common CFTR mutations in patients affected by nasal polyps. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2005;262(12):982-986.
193. Irving RM, McMahon R, Clark R, Jones NS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in severe nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 1997;22(6):519-21.
194. Kim J, Hanley JA. The role of woodstoves in the etiology of nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(6):682-6.
195. Maresh MM WA. Paranasal sinuses from birth to late adolescence. Clinical and roentgenographic evidence of infection. *Am J Dis Child* 1940(60):841-861.
196. van der Veken PJ, Clement PA, Buisseret T, Desprechins B, Kaufman L, Derde MP. CT-scan study of the incidence of sinus involvement and nasal anatomic variations in 196 children. *Rhinology* 1990;28(3):177-84.
197. 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(5 Pt 1):e586-9.
198. Bagatsch K DK, Parthenheimer F, Ritter B. Morbidates analyse der unspezifisch-infektbedingten acute Erkrankungen der Respirationtraktes und der Mittelohrräume des Kindesalters in einem Ballungsgebiet mit modernen Wohnbedingungen. *HNO Praxis* 1980(5):1-8.
199. Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol* 1992;17(1):49-53.
200. Baier G, Stopper H, Kopp C, Winkler U, Zwirner-Baier II. [Respiratory diseases and genotoxicity in tobacco smoke exposed children]. *Laryngorhinootologie* 2002;81(3):217-25.
201. Sih T. Correlation between respiratory alterations and respiratory diseases due to urban pollution. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49(Suppl 1):S261-7.
202. Kvaerner KJ, Tambs K, Harris JR, Mair IW, Magnus P. Otitis media: relationship to tonsillitis, sinusitis and atopic diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996;35(2):127-41.
203. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am J Rhinol* 2002;16(3):155-60.

204. 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(1):E13.
205. Sivasli E, Sirikci A, Bayazyt YA, Gumusburun E, Erbagci H, Bayram M, et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat* 2003;24(6):400-5.
206. Yu X, Sperling A, Blair C, Thompson K, Naclerio R. Antigen stimulation of TH2 cells augments acute bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):328-34.
207. Ramadan HH, Meek RB, Dawson GS, Spirou GA, Cuff CF, Berrebi AS. Histologic and immunologic observations of viral-induced rhinosinusitis in the mouse. *Am J Rhinol* 2002;16(1):61-7.
208. Khoury P, Baroody FM, Klemens JJ, Thompson K, Naclerio RM. Effect of montelukast on bacterial sinusitis in allergic mice. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(3):329-35.
209. Passariello C, Schippa S, Conti C, Russo P, Poggiali F, Garaci E, et al. Rhinoviruses promote internalisation of *Staphylococcus aureus* into non-fully permissive cultured pneumocytes. *Microbes Infect* 2006;8(3):758-66.
210. Rudack C, Hauser U, Wagenmann M, Bachert C, Ganzer U. [Cytokine pattern in various forms of sinusitis]. *Laryngorhinootologie* 1998;77(1):34-7.
211. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in a rabbit model of sinusitis. *Am J Rhinol* 2005;19(1):1-6.
212. Whiteman SC, Bianco A, Knight RA, Spiteri MA. Human rhinovirus selectively modulates membranous and soluble forms of its intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) receptor to promote epithelial cell infectivity. *J Biol Chem* 2003;278(14):11954-61.
213. Engquist S, Lundberg C, Venge P. Granulocyte proteases in human maxillary sinus secretions. *Scand J Infect Dis* 1983;15(1):119-23.
214. Westrin KM, Stierna P, Soderlund K. Microorganisms and leukocytes in purulent sinusitis: a symbiotic relationship in metabolism. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:18-21.
215. Repka-Ramirez S, Naranch K, Park YJ, Clauw D, Baraniuk JN. Cytokines in nasal lavage fluids from acute sinusitis, allergic rhinitis, and chronic fatigue syndrome subjects. *Allergy Asthma Proc* 2002;23(3):185-90.
216. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U. Proinflammatory cytokines: measurement in nasal secretion and induction of adhesion receptor expression. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107(1-3):106-8.
217. Roseler S, Holtappels G, Wagenmann M, Bachert C. Elevated levels of interleukins IL-1 beta, IL-6 and IL-8 in naturally acquired viral rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252 Suppl 1:S61-3.
218. Greve JM, Davis G, Meyer AM, Forte CP, Yost SC, Marlor CW, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. *Cell* 1989;56(5):839-47.
219. Papi A, Johnston SL. Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NF-kappaB and GATA transcription factors. *J Biol Chem* 1999;274(42):30041-51.
220. Sarin S, Udem B, Sanico A, Togias A. The role of the nervous system in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):999-1016.

221. Tai CF, Baraniuk JN. Upper airway neurogenic mechanisms. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(1):11-9.
222. Stierna P, Carlsoo B. Histopathological observations in chronic maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol* 1990;110(5-6):450-8.
223. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106(4):416-21.
224. Jankowski R, Bouchoua F, Coffinet L, Vignaud JM. Clinical factors influencing the eosinophil infiltration of nasal polyps. *Rhinology* 2002;40(4):173-8.
225. Muluk NB, Koc C, Atasoy P. Localization of T cells and subtypes in the paranasal sinus and turbinate mucosa in patients with chronic sinusitis. *Journal of Otolaryngology* 2004;33(4):235-242.
226. Kim J, Myers AC, Chen L, Pardoll DM, Truong-Tran QA, Lane AP, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33(3):280-9.
227. Bhattacharyya N, Vyas DK, Fechner FP, Gliklich RE, Metson RI. Tissue eosinophilia in chronic sinusitis: quantification techniques. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(9):1102-5.
228. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PA. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16(3):131-4.
229. Zadeh MH, Banthia V, Anand VK, Huang C. Significance of eosinophilia in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16(6):313-7.
230. Bernardes JF, Shan J, Tewfik M, Hamid Q, Frenkiel S, Eidelman DH. Protein nitration in chronic sinusitis and nasal polyposis: Role of eosinophils. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2004;131(5):696-703.
231. Citardi MJ, Song W, Batra PS, Lanza DC, Hazen SL. Characterization of oxidative pathways in chronic rhinosinusitis and sinonasal polyposis. *American Journal of Rhinology* 2006;20(3):353-359.
232. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. *Journal of Pediatrics* 2004;144(2):206-212.
233. Hafidh M, Harney M, Kane R, Donnelly M, Landers R, Smyth D. The role of fungi in the etiology of chronic rhinosinusitis: A prospective study. *Auris Nasus Larynx* 2006.
234. Ragab A, Clement P, Vincken W. Correlation between the cytology of the nasal middle meatus and BAL in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2005;43(1):11-17.
235. Lindsay R, Slaughter T, Britton-Webb J, Mog SR, Conran R, Tadros M, et al. Development of a murine model of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(5):724-730.
236. Seiberling KA, Conley DB, Tripathi A, Grammer LC, Shuh L, Haines IG, et al. Superantigens and chronic rhinosinusitis: Detection of staphylococcal exotoxins in nasal polyps. *Laryngoscope* 2005;115(9):1580-1585.
237. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, Van Maele G, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy* 2006;61(11):1280-9.

238. Polzehl D, Weschta M, Podbielski A, Riechelmann H, Rimek D. Fungus culture and PCR in nasal lavage samples of patients with chronic rhinosinusitis. *Journal of Medical Microbiology* 2005;54(1):31-37.
239. Claeys S, De Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy* 2004;59(6):606-12.
240. Carney AS, Tan LW, Adams D, Varelias A, Ooi EH, Wormald PJ. Th2 immunological inflammation in allergic fungal sinusitis, nonallergic eosinophilic fungal sinusitis, and chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology* 2006;20(2):145-149.
241. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis--need for further classification? *Inflamm Res* 2004;53(3):111-7.
242. Claeys S, Be Belder T, Holtappels G, Gevaert P, Verhasselt B, Van Cauwenberge P, et al. Macrophage mannose receptor in chronic sinus disease. *Allergy* 2004;59(6):606-612.
243. Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin Exp Allergy* 2004;34(7):1086-92.
244. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Chronic rhinosinusitis - Need for further classification? *Inflammation Research* 2004;53(3):111-117.
245. Bachert C, Wagenmann M, Rudack C, Hopken K, Hillebrandt M, Wang D, et al. The role of cytokines in infectious sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 1998;53(1):2-13.
246. Rhyoo C, Sanders SP, Leopold DA, Proud D. Sinus mucosal IL-8 gene expression in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):395-400.
247. Nonoyama T, Harada T, Shinogi J, Yoshimura E, Sakakura Y. Immunohistochemical localization of cytokines and cell adhesion molecules in maxillary sinus mucosa in chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2000;27(1):51-8.
248. Demoly P, Crampette L, Mondain M, Enander I, Jones I, Bousquet J. Myeloperoxidase and interleukin-8 levels in chronic sinusitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27(6):672-5.
249. Takeuchi K, Yuta A, Sakakura Y. Interleukin-8 gene expression in chronic sinusitis. *Am J Otolaryngol* 1995;16(2):98-102.
250. Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H, Ikeda K, Nakabayashi S, Shimomura A, et al. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(3):659-70.
251. Persson CGA EJ, Andersson M, et al. Epithelium, microcirculation and eosinophils - new aspects of the allergic airway in vivo. *Allergy* 1997;52:241.
252. Xu R, Xu G, Shi J, Wen W. A correlative study of NF-kappaB activity and cytokines expression in human chronic nasal sinusitis. *J Laryngol Otol* 2006:1-6.
253. Rudack C, Sachse F, Alberty J. Primary role of growth-related oncogene-a and granulocyte chemotactic protein-2 as neutrophil chemoattractants in chronic rhinosinusitis. *Clinical & Experimental Allergy* 2006;36(6):748-759.
254. Bradley DT, Kountakis SE. Role of interleukins and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Laryngoscope* 2005;115(4):684-686.
255. Perez-Novo CA, Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Prostaglandin, leukotriene, and lipoxin balance in chronic rhinosinusitis with and

- without nasal polyposis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005;115(6):1189-1196.
256. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2005;262(1):50-54.
257. Liu T, Wang BQ, Yang PC. A possible link between sinusitis and lower airway hypersensitivity: the role of Staphylococcal enterotoxin B. *Clin Mol Allergy* 2006;4:7.
258. Damm M, Quante G, Rosenbohm J, Rieckmann R. Proinflammatory effects of Staphylococcus aureus exotoxin B on nasal epithelial cells. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(2):245-9.
259. Vandermeer J, Sha Q, Lane AP, Schleimer RP. Innate immunity of the sinonasal cavity: expression of messenger RNA for complement cascade components and toll-like receptors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(12):1374-80.
260. Lane AP, Truong-Tran QA, Schleimer RP. Altered expression of genes associated with innate immunity and inflammation in recalcitrant rhinosinusitis with polyps. *American Journal of Rhinology* 2006;20(2):138-144.
261. Elhini A, Abdelwahab S, Ikeda K. Th1 and Th2 cell population in chronic ethmoidal rhinosinusitis: A chemokine receptor assay. *Laryngoscope* 2005;115(7):1272-1277.
262. Lee JH, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ, et al. Up-regulation of chemokine ligand 20 in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(5):537-41.
263. Toppila-Salmi SK, Myller JP, Torkkeli TVM, Muhonen JV, Renkonen JA, Rautiainen ME, et al. Endothelial L-selectin ligands in sinus mucosa during chronic maxillary rhinosinusitis. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 2005;171(12):1350-1357.
264. Perez-Novo CA, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Expression of eicosanoid receptors subtypes and eosinophilic inflammation: implication on chronic rhinosinusitis. *Respir Res* 2006;7:75.
265. Watelet JB CC, Perez-Novo C, Gevaert P, van Cauwenberge P, Bachert C. TGF-beta 1 in remodeling of nasal tissue: differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Am J Rhinol* 2003;in press.
266. Watelet JB BC, Claeys C, van Cauwenberge P. Matrix Metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIM-1: expression in chronic sinusitis versus nasal polyposis. *Allergy* 2003;in press.
267. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Neutrophil-derived metalloproteinase-9 predicts healing quality after sinus surgery. *Laryngoscope* 2005;115(1 I):56-61.
268. Watelet JB, Claeys C, Perez-Novo C, Gevaert P, Van Cauwenberge P, Bachert C. Transforming growth factor beta1 in nasal remodeling: Differences between chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *American Journal of Rhinology* 2004;18(5):267-272.
269. Lu X, Liu Z, Cui Y. [The protein expression difference of transforming growth factor beta1, matrix metalloproteinases 1,7,9 and tissue inhibitors of matrix

- metalloproteinases-1 between chronic rhinosinusitis, nasal polyps and normal mucosa tissues]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2005;19(14):633-5.
270. Watelet JB, Claeys C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Predictive and monitoring value of matrix metalloproteinase-9 for healing quality after sinus surgery. *Wound Repair Regen* 2004;12(4):412-8.
271. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Cervin A. Effect of clarithromycin on nuclear factor-kappa B and transforming growth factor-beta in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2004;114(2):286-90.
272. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):981-3.
273. Lin A, Busaba NY. Staphylococcus aureus and endoscopic sinus surgery. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery* 2006;14(1):19-22.
274. Watelet JB, Demetter P, Claeys C, Van Cauwenberge P, Cuvelier C, Bachert C. Wound healing after paranasal sinus surgery: Neutrophilic inflammation influences the outcome. *Histopathology* 2006;48(2):174-181.
275. Lal D, Baroody FM, Weitzel EK, DeTineo M, Naclerio RM. Total IgE levels do not change 1 year after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *International Archives of Allergy & Immunology* 2006;139(2):146-148.
276. Wang C, Dong Z, Guan G, Yang Z. [Expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in epithelial cell of nasal mucosa is upregulated through Toll-like receptor-4]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004;18(5):268-9.
277. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. *Allergy* 2006;61(6):717-724.
278. Struben VM, Wieringa MH, Feenstra L, de Jongste JC. Nasal nitric oxide and nasal allergy. *Allergy* 2006;61(6):665-70.
279. Baraniuk JN. Neurogenic mechanisms in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1(3):252-61.
280. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache* 2006;46(1):24-33.
281. Kim DH, Chu HS, Lee JY, Hwang SJ, Lee SH, Lee HM. Up-regulation of MUC5AC and MUC5B mucin genes in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):747-52.
282. Viswanathan H, Brownlee IA, Pearson JP, Carrie S. MUC5B secretion is up-regulated in sinusitis compared with controls. *Am J Rhinol* 2006;20(5):554-7.
283. Ali MS, Hutton DA, Wilson JA, Pearson JP. Major secretory mucin expression in chronic sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133(3):423-428.
284. Lee HM, Kim DH, Kim JM, Lee SH, Hwang SJ. MUC8 mucin gene up-regulation in chronic rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004;113(8):662-6.
285. Martinez-Anton A, Roca-Ferrer J, Mullol J. Mucin gene expression in rhinitis syndromes. *Current Allergy & Asthma Reports* 2006;6(3):189-197.
286. Pena A. [A medical history of Bernardo O'Higgins (1778-1842)]. *Rev Med Chil* 1999;127(7):862-8.

287. Sun D, Matsune S, Ohori J, Fukuiwa T, Ushikai M, Kurono Y. TNF-a and endotoxin increase hypoxia-induced VEGF production by cultured human nasal fibroblasts in synergistic fashion. *Auris, Nasus, Larynx* 2005;32(3):243-249.
288. Hu KH, Lee FP, Cheng YJ, Huang HM. Vascular endothelial growth factor and children featuring nasal polyps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(1):23-8.
289. Lee HM, Kang HJ, Woo JS, Chae SW, Lee SH, Hwang SJ. Upregulation of surfactant protein A in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(2):328-30.
290. Maniscalco M, Sofia M, Weitzberg E, De Laurentiis G, Stanziola A, Rossillo V, et al. Humming-induced release of nasal nitric oxide for assessment of sinus obstruction in allergic rhinitis: pilot study. *Eur J Clin Invest* 2004;34(8):555-60.
291. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Biofilm formation and dispersal and the transmission of human pathogens. *Trends Microbiol* 2005;13(1):7-10.
292. Stoodley P, Sauer K, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:187-209.
293. Post JC, Stoodley P, Hall-Stoodley L, Ehrlich GD. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(3):185-90.
294. 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. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(6):991-996.
295. Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Use of an in vitro assay for determination of biofilm-forming capacity of bacteria in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2006;20(5):434-8.
296. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2004;66(3):155-8.
297. Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(5):452-457.
298. Palmer JN. Bacterial biofilms: Do they play a role in chronic sinusitis? *Otolaryngologic Clinics of North America* 2005;38(6):1193-1201.
299. Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms on frontal recess stents in patients with chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology* 2004;18(6):377-380.
300. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;132(3):414-417.
301. Sanclement JA, Webster P, Thomas J, Ramadan HH. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005;115(4):578-582.
302. Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116(7):1121-1126.
303. Zuliani G, Carron M, Gurrola J, Coleman C, Hauptert M, Berk R, et al. Identification of adenoid biofilms in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006;70(9):1613-1617.
304. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114(6):1376-1383.

305. Cheng YK, Lin CD, Chang WC, Hwang GY, Tsai SW, Wan L, et al. Increased prevalence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132(3):285-290.
306. Taylor M. Histochemical studies on nasal polypi. *J Laryngol Otol* 1963;77:326-41.
307. Kakoi H, Hiraide F. A histological study of formation and growth of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1987;103(1-2):137-44.
308. Mygind N LT. *Nasal Polyposis: an inflammatory disease and its treatment.* Copenhagen: Munksgaard; 1997.
309. Stoop AE, van der Heijden HA, Biewenga J, van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):616-22.
310. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge Pl. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol* 2000;14(5):279-90.
311. Denburg JA, Otsuka H, Ohnisi M, Ruhno J, Bienenstock J, Dolovich J. Contribution of basophil/mast cell and eosinophil growth and differentiation to the allergic tissue inflammatory response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987;82(3-4):321-6.
312. Xaubet A, Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Rozman M, Carrion T, et al. Comparison of the role of nasal polyp and normal nasal mucosal epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin Exp Allergy* 1994;24(4):307-17.
313. Mullol J, Xaubet A, Gaya A, Roca-Ferrer J, Lopez E, Fernandez JC, et al. Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin Exp Allergy* 1995;25(7):607-15.
314. Ohno I, Lea R, Finotto S, Marshall J, Denburg J, Dolovich J, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) gene expression by eosinophils in nasal polyposis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;5(6):505-10.
315. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol* 1997;158(8):3902-8.
316. Ming YG LC, Rhee CS, et al. Inflammatory cytokine expression on nasal polyps developed in allergic and infectious rhinitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;117:302.
317. Lee CH, Rhee CS, Min YG. Cytokine gene expression in nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(8):665-70.
318. Wagenmann M G-AM, Helmig P. Increased production of type-2 and type-1 cytokines in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105(Supplement):S210.
319. Gevaert P, Bachert C, Holtappels G, Novo CP, Van Der Heyden J, Franssen L, et al. Enhanced soluble interleukin-5 receptor alpha expression in nasal polyposis. *Allergy* 2003;58(5):371-9.
320. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5):1133-41.

321. Bachert C, Watelet JB, Gevaert P, Van Cauwenberge P. Pharmacological management of nasal polyposis. *Drugs* 2005;65(11):1537-1552.
322. Bartels J, Maune S, Meyer JE, Kulke R, Schluter C, Rowert J, et al. Increased eotaxin-mRNA expression in non-atopic and atopic nasal polyps: comparison to RANTES and MCP-3 expression. *Rhinology* 1997;35(4):171-4.
323. Jahnsen FL, Haye R, Gran E, Brandtzaeg P, Johansen FE. Glucocorticosteroids inhibit mRNA expression for eotaxin, eotaxin-2, and monocyte-chemotactic protein-4 in human airway inflammation with eosinophilia. *J Immunol* 1999;163(3):1545-51.
324. Shin SH, Park JY, Jeon CH, Choi JK, Lee SH. Quantitative analysis of eotaxin and RANTES messenger RNA in nasal polyps: association of tissue and nasal eosinophils. *Laryngoscope* 2000;110(8):1353-7.
325. Symon FA, Walsh GM, Watson SR, Wardlaw AJ. Eosinophil adhesion to nasal polyp endothelium is P-selectin-dependent. *J Exp Med* 1994;180(1):371-6.
326. Jahnsen FL, Haraldsen G, Aanesen JP, Haye R, Brandtzaeg P. Eosinophil infiltration is related to increased expression of vascular cell adhesion molecule-1 in nasal polyps. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995;12(6):624-32.
327. Tingsgaard PK, Bock T, Larsen PL, Tos M. Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1999;119(3):362-8.
328. Palframan RT, Collins PD, Severs NJ, Rothery S, Williams TJ, Rankin SM. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin 5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol 3-kinase. *J Exp Med* 1998;188(9):1621-32.
329. Elovic A, Wong DT, Weller PF, Matossian K, Galli SJ. Expression of transforming growth factors-alpha and beta 1 messenger RNA and product by eosinophils in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93(5):864-9.
330. Jordana MN, Nakano A, et al. Nasal Polyposis: a model of chronic airways inflammation. In: Busse WW HS, editor. *Asthma and Rhinitis*. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2000. p. 223-231.
331. Coste A, Lefaucheur JP, Wang QP, Lesprit E, Poron F, Peynegre R, et al. Expression of the transforming growth factor beta isoforms in inflammatory cells of nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(12):1361-6.
332. Alam R, Forsythe P, Stafford S, Fukuda Y. Transforming growth factor beta abrogates the effects of hematopoietins on eosinophils and induces their apoptosis. *J Exp Med* 1994;179(3):1041-5.
333. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyps from southern China. *Am J Rhinol* 2006;20(4):445-50.
334. Donovan R, Johansson SG, Bennich H, Soothill JF. Immunoglobulins in nasal polyp fluid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1970;37(2):154-66.
335. Perez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to *Staphylococcus aureus* enterotoxins in nasal polyposis: studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133(3):255-60.

336. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis [6]. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114(4):981-983.
337. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Van Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. *Allergy* 2005;60(1):71-79.
338. Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DY. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999;112(2):171-6.
339. Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 1996;8(10):1503-10.
340. Roben PW, Salem AN, Silverman GJ. VH3 family antibodies bind domain D of staphylococcal protein A. *J Immunol* 1995;154(12):6437-45.
341. Bachert C, Gevaert P, van Cauwenberge P. Staphylococcus aureus enterotoxins: a key in airway disease? *Allergy* 2002;57(6):480-7.
342. Herz U, Ruckert R, Wollenhaupt K, Tschernig T, Neuhaus-Steinmetz U, Pabst R, et al. Airway exposure to bacterial superantigen (SEB) induces lymphocyte-dependent airway inflammation associated with increased airway responsiveness - a model for non-allergic asthma. *Eur J Immunol* 1999;29(3):1021-31.
343. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Clin Exp Allergy* 2006;36(8):1063-71.
344. Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34(8):1270-5.
345. Bachert C, Gevaert P, Howarth P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Johansson SG. IgE to Staphylococcus aureus enterotoxins in serum is related to severity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1131-2.
346. Rohde G, Gevaert P, Holtappels G, Borg I, Wiethege A, Arinir U, et al. Increased IgE-antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in patients with COPD. *Respir Med* 2004;98(9):858-64.
347. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. *Allergy* 2003;58(5):393-6.
348. 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(5):550-3.
349. Fajardo-Dolci G, Solorio-Abreu J, Romero-Alvarez JC, Zavaleta-Villa B, Cerezo-Camacho O, Jimenez-Lucio R, et al. DQA1 and DQB1 association and nasal polyposis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;135(2):243-247.
350. Liu Z, Kim J, Sypek JP, Wang IM, Horton H, Oppenheim FG, et al. Gene expression profiles in human nasal polyp tissues studied by means of DNA microarray. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2004;114(4):783-790.

351. Wang X, Dong Z, Zhu DD, Guan B. Expression profile of immune-associated genes in nasal polyps. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology* 2006;115(6):450-456.
352. Samter M, Beers RF, Jr. Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med* 1968;68(5):975-83.
353. Jantti-Alanko S, Holopainen E, Malmberg H. Recurrence of nasal polyps after surgical treatment. *Rhinol Suppl* 1989;8:59-64.
354. McFadden EA, Kany RJ, Fink JN, Toohill RJ. Surgery for sinusitis and aspirin triad. *Laryngoscope* 1990;100(10 Pt 1):1043-6.
355. Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S84-6.
356. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(4):773-86; quiz 787-8.
357. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975;1(5949):67-9.
358. Kowalski ML, Sliwinska-Kowalska M, Igarashi Y, White MV, Wojciechowska B, Brayton P, et al. Nasal secretions in response to acetylsalicylic acid. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91(2):580-98.
359. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Wojciechowska B, Poniatowska M. Intranasal challenge with aspirin induces cell influx and activation of eosinophils and mast cells in nasal secretions of ASA-sensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1996;26(7):807-14.
360. Nasser S, Christie PE, Pfister R, Sousa AR, Walls A, Schmitz-Schumann M, et al. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects. *Thorax* 1996;51(1):64-70.
361. Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, Callery JC, Rubin P, Cohn J, et al. Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94(6 Pt 1):1046-56.
362. Picado C, Ramis I, Rosello J, Prat J, Bulbena O, Plaza V, et al. Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):65-9.
363. Pawliczak R, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML. Pathogenesis of nasal polyps: An update. *Current Allergy & Asthma Reports* 2005;5(6):463-471.
364. Kowalski ML, Lewandowska A, Wozniak J, Makowska J, Jankowski A, DuBuske L. Inhibition of nasal polyp mast cell and eosinophil activation by desloratadine. *Allergy* 2005;60(1):80-85.
365. Jankowski R. Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 1996;116(2):160-3.
366. Hamilos DL, Leung DY, Huston DP, Kamil A, Wood R, Hamid Q. GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin Exp Allergy* 1998;28(9):1145-52.
367. Varga EM, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, Till SJ, Darby Y, et al. Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14(3):610-5.

368. Pods R, Ross D, van Hulst S, Rudack C, Maune S. RANTES, eotaxin and eotaxin-2 expression and production in patients with aspirin triad. *Allergy* 2003;58(11):1165-70.
369. Kowalski ML, Grzegorzczak J, Pawliczak R, Kornatowski T, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M. Decreased apoptosis and distinct profile of infiltrating cells in the nasal polyps of patients with aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002;57(6):493-500.
370. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, Ptasinska A, Jankowski A, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. *Allergy* 2005;60(5):631-637.
371. Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(1):1-6.
372. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Olszewski E, Dembinska-Kiec A, Czerniawska-Mysik G. Aspirin-sensitive asthma: the effect of aspirin on the release of prostaglandins from nasal polyps. *Pharmacol Res Commun* 1977;9(5):415-25.
373. Kowalski ML, Pawliczak R, Wozniak J, Siuda K, Poniatowska M, Iwaszkiewicz J, et al. Differential metabolism of arachidonic acid in nasal polyp epithelial cells cultured from aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(2 Pt 1):391-8.
374. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M, Roca-Ferrer J, Fuentes M, Xaubet A, et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):291-6.
375. Pujols L, Mullol J, Alobid I, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Picado C. Dynamics of COX-2 in nasal mucosa and nasal polyps from aspirin-tolerant and aspirin-intolerant patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(4):814-819.
376. Picado C, Bioque G, Roca-Ferrer J, Pujols L, Mullol J, Benitez P, et al. Nuclear factor-kappaB activity is down-regulated in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Allergy* 2003;58(2):122-6.
377. Yamashita T, Tsuji H, Maeda N, Tomoda K, Kumazawa T. Etiology of nasal polyps associated with aspirin-sensitive asthma. *Rhinol Suppl* 1989;8:15-24.
378. Ying S, Meng Q, Scadding G, Parikh A, Corrigan CJ, Lee TH. Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2006;117(2):312-318.
379. Jung TT, Juhn SK, Hwang D, Stewart R. Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa. *Laryngoscope* 1987;97(2):184-9.
380. Gray PA, Warner TD, Vojnovic I, Del Soldato P, Parikh A, Scadding GK, et al. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase and lipoxygenase activity in whole blood from aspirin-sensitive asthmatics vs healthy donors. *Br J Pharmacol* 2002;137(7):1031-8.
381. Owens JM, Shroyer KR, Kingdom TT. Expression of cyclooxygenase and lipoxygenase enzymes in nasal polyps of aspirin-sensitive and aspirin-tolerant patients. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132(6):579-587.

382. Adamjee J, Suh HJ, Park HS, Choi JH, Penrose JF, Lam BK, et al. Expression of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase pathway enzymes in nasal polyps of patients with aspirin-intolerant asthma. *Journal of Pathology* 2006;209(3):392-399.
383. Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347(19):1493-9.
384. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. *Acta Otolaryngol* 1988;105(3-4):343-9.
385. 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(9):705-10.
386. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1995;167:17-21.
387. Spector SL, Bernstein IL, Li JT, Berger WE, Kaliner MA, Schuller DE, et al. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(6 Pt 2):S107-44.
388. Damm M, Quante G, Jungehueling M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2002;112(2):310-5.
389. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(11):1175-9.
390. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000;110(3 Pt 3):24-8.
391. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.
392. Anderson RT, Aaronson NK, Wilkin D. Critical review of the international assessments of health-related quality of life. *Qual Life Res* 1993;2(6):369-95.
393. Piccirillo JF, Merritt MG, Jr., Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(1):41-7.
394. Fairley JW, Durham LH, Ell SR. Correlation of subjective sensation of nasal patency with nasal inspiratory peak flow rate. *Clin Otolaryngol* 1993;18(1):19-22.
395. Sipila J, Suonpaa J, Laippala P. Sensation of nasal obstruction compared to rhinomanometric results in patients referred for septoplasty. *Rhinology* 1994;32(3):141-4.
396. Simola M, Malmberg H. Sensation of nasal airflow compared with nasal airway resistance in patients with rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1997;22(3):260-2.
397. Hirschberg A, Rezek O. Correlation between objective and subjective assessments of nasal patency. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60(4):206-11.
398. Numminen J, Ahtinen M, Huhtala H, Rautiainen M. Comparison of rhinometric measurements methods in intranasal pathology. *Rhinology* 2003;41(2):65-8.
399. Jones AS, Willatt DJ, Durham LM. Nasal airflow: resistance and sensation. *J Laryngol Otol* 1989;103(10):909-11.
400. Eccles R, Jones AS. The effect of menthol on nasal resistance to air flow. *J Laryngol Otol* 1983;97(8):705-9.

401. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol* 1994;23(6):454-8.
402. Szucs E, Clement PA. Acoustic rhinometry and rhinomanometry in the evaluation of nasal patency of patients with nasal septal deviation. *Am J Rhinol* 1998;12(5):345-52.
403. Ostberg B, Winther B, Borum P, Mygind N. Common cold and high-dose ipratropium bromide: use of anticholinergic medication as an indicator of reflex-mediated hypersecretion. *Rhinology* 1997;35(2):58-62.
404. Malmberg H, Grahne B, Holopainen E, Binder E. Ipratropium (Atrovent) in the treatment of vasomotor rhinitis of elderly patients. *Clin Otolaryngol* 1983;8(4):273-6.
405. Amoores JE, Ollman BG. Practical test kits for quantitatively evaluating the sense of smell. *Rhinology* 1983;21(1):49-54.
406. Cain WS. Testing olfaction in a clinical setting. *Ear Nose Throat J* 1989;68(4):316, 322-8.
407. Simola M. Allergic and non-allergic rhinitis: a long-term clinical follow-up study. Helsinki: Helsinki University; 2001.
408. 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(1):83-9.
409. Williams JW, Jr., Roberts L, Jr., Distell B, Simel DL. Diagnosing sinusitis by X-ray: is a single Waters view adequate? *J Gen Intern Med* 1992;7(5):481-5.
410. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology* 2003;41(4):193-200.
411. Mudgil SP, Wise SW, Hopper KD, Kasales CJ, Mauger D, Fornadley JA. Correlation between presumed sinusitis-induced pain and paranasal sinus computed tomographic findings. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(2):223-6.
412. Linder A. Symptom scores as measures of the severity of rhinitis. *Clin Allergy* 1988;18(1):29-37.
413. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes research in chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1995;105(4 Pt 1):387-90.
414. Gliklich RE, Metson R. Effect of sinus surgery on quality of life. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(1):12-7.
415. Gerth van Wijk R, Dieges PH. Nasal hyper-responsiveness to histamine, methacholine and phentolamine in patients with perennial non-allergic rhinitis and in patients with infectious rhinitis. *Clin Otolaryngol* 1991;16(2):133-7.
416. Simola M, Malmberg H. Sense of smell in allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 1998;53(2):190-4.
417. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993;31(4):183-4.
418. Annamalai S, Kumar NA, Madkour MB, Sivakumar S, Kubba H. An association between acquired epiphora and the signs and symptoms of chronic rhinosinusitis: A prospective case-control study. *American Journal of Rhinology* 2003;17(2):111-114.

419. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. *Clin Otolaryngol* 1995;20(1):26-30.
420. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Stierna P, Bende M. Evaluation of methods for endoscopic staging of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol* 2000;120(1):72-6.
421. Lildholdt T, Rundcrantz H, Bende M, Larsen K. Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(6):595-600.
422. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996;110(9):847-9.
423. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt 1):1586-9.
424. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(3):370-3.
425. Casiano RR, Cohn S, Villasuso E, 3rd, Brown M, Memari F, Barquist E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. *Laryngoscope* 2001;111(8):1333-7.
426. Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(2):135-140.
427. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: A meta-analysis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(1):3-9.
428. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1668-75.
429. Jonas I, Mann W. [Misleading x-ray diagnosis due to maxillary sinus asymmetries (author's transl)]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1976;55(11):905-13.
430. McAlister WH, Lusk R, Muntz HR. Comparison of plain radiographs and coronal CT scans in infants and children with recurrent sinusitis. *AJR Am J Roentgenol* 1989;153(6):1259-64.
431. Inuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology* 1994;32(3):134-6.
432. Laine K, Maatta T, Varonen H, Makela M. Diagnosing acute maxillary sinusitis in primary care: a comparison of ultrasound, clinical examination and radiography. *Rhinology* 1998;36(1):2-6.
433. Landman MD. Ultrasound screening for sinus disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(2):157-64.
434. Kazkayasi M, Karadeniz Y, Arikan OK. Anatomic variations of the sphenoid sinus on computed tomography. *Rhinology* 2005;43(2):109-114.
435. Erdem G, Erdem T, Miman MC, Ozturan O. A radiological anatomic study of the cribriform plate compared with constant structures. *Rhinology* 2004;42(4):225-9.

436. Arikan OK, Unal B, Kazkayasi M, Koc C. The analysis of anterior skull base from two different perspectives: coronal and reconstructed sagittal computed tomography. *Rhinology* 2005;43(2):115-20.
437. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. *Rhinology* 2005;43(3):210-4.
438. Baumann I, Blumenstock G. Impact of gender on general health-related quality of life in patients with chronic sinusitis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(3):282-287.
439. Friedman WH, Katsantonis GP, Sivore M, Kay S. Computed tomography staging of the paranasal sinuses in chronic hyperplastic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 1990;100(11):1161-5.
440. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 1992;102(12 Pt 2 Suppl 57):1-18.
441. Glicklich R, Metson R. A comparison of sinus computed tomography (CT) staging system for outcomes research. *Am J Rhinol* 1994;8:291-297.
442. Jorgensen RA. Endoscopic and computed tomographic findings in ostiomeatal sinus disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(3):279-87.
443. Gaskins RE. A surgical staging system for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1992;6:5-12.
444. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. *Clin Otolaryngol* 1996;21(1):91-5.
445. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hanley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *American Journal of Rhinology* 2005;19(6):537-543.
446. Browne JP, Hopkins C, Slack R, Topham J, Reeves B, Lund V, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. *Laryngoscope* 2006;116(2):297-302.
447. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund VJ, Topham J, Reeves BC, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: The results of a national audit in England and Wales. *Laryngoscope* 2006;116(8):1494-1499.
448. Wabnitz DAM, Nair S, Wormald PJ. Correlation between preoperative symptom scores, quality-of-life questionnaires, and staging with computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(1):91-96.
449. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology* 2005;19(2):175-179.
450. Ashraf N, Bhattacharyya NI. Determination of the "incidental" Lund score for the staging of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(5):483-6.
451. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(2):171-5.
452. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. Nasal clearance in monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1974;110(3):301-5.

453. Puchelle E, Aug F, Pham QT, Bertrand A. Comparison of three methods for measuring nasal mucociliary clearance in man. *Acta Otolaryngol* 1981;91(3-4):297-303.
454. Passali D, Bellussi L, Bianchini Ciampoli M, De Seta E. Experiences in the determination of nasal mucociliary transport time. *Acta Otolaryngol* 1984;97(3-4):319-23.
455. Rutland J, Dewar A, Cox T, Cole P. Nasal brushing for the study of ciliary ultrastructure. *J Clin Pathol* 1982;35(3):357-9.
456. Rautiainen M, Matsune S, Shima S, Sakamoto K, Hanamura Y, Ohyama M. Ciliary beat of cultured human respiratory cells studied with differential interference microscope and high speed video system. *Acta Otolaryngol* 1992;112(5):845-51.
457. Lund VJ, Scadding GK. Objective assessment of endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis: an update. *J Laryngol Otol* 1994;108(9):749-53.
458. Abdel-Hak B, Gunkel A, Kanonier G, Schrott-Fischer A, Ulmer H, Thumfart Wl. Ciliary beat frequency, olfaction and endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1998;60(4):202-5.
459. 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(2):210-7.
460. Colantonio D, Brouillette L, Parikh A, Scadding GK. Paradoxical low nasal nitric oxide in nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2002;32(5):698-701.
461. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114(5):923-30.
462. Holmstrom M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28(3):191-6.
463. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(5):513-8.
464. Ottaviano G, Scadding GK, Coles S, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow; normal range in adult population. *Rhinology* 2006;44(1):32-5.
465. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991;105(10):832-5.
466. Numminen J, Dastidar P, Heinonen T, Karhuketo T, Rautiainen M. Reliability of acoustic rhinometry. *Respir Med* 2003;97(4):421-7.
467. Juto JE, Lundberg C. An optical method for determining changes in mucosal congestion in the nose in man. *Acta Otolaryngol* 1982;94(1-2):149-56.
468. Grudemo H, Juto JE. Intranasal histamine challenge in normal subjects and allergic rhinitis before and after intranasal budesonide studied with rhinostereometry and micromanipulator-guided laser Doppler flowmetry. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62(1):33-8.
469. Amoores JE. Odor standards in squeeze bottlekits for matching quality and intensity. *Wat Sci Tech* 1992;25:1-9.

470. Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective study of olfaction following endoscopic sinus surgery with adjuvant medical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997;22(4):377-81.
471. Delank KW, Stoll W. Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *Rhinology* 1998;36(1):15-9.
472. Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984;32(3):489-502.
473. Simmen D. Screeningtest des Geruchssinnes mit Riechdisketten. *Laryngorhinootologie* 1998;77:1-6.
474. Briner HR, Simmen D, Jones N. Impaired sense of smell in patients with nasal surgery. *Clin Otolaryngol* 2003;28(5):417-9.
475. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S. "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. *Rhinology* 1996;34(4):222-6.
476. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, Vigouroux M, Farget V, Johanson A, et al. Development of the ETOC: a European test of olfactory capabilities. *Rhinology* 2003;41(3):142-51.
477. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74(4 Pt 2):617-22.
478. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21; quiz 922.
479. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000;15(5):863-9.
480. Dahlen B, Zetterstrom O. Comparison of bronchial and per oral provocation with aspirin in aspirin-sensitive asthmatics. *Eur Respir J* 1990;3(5):527-34.
481. Schmitz-Schumann M, Schaub E, Virchow C. [Inhalation provocation test with lysine-acetylsalicylic acid in patients with analgetics-induced asthma (author's transl)]. *Prax Klin Pneumol* 1982;36(1):17-21.
482. Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84(2):232-41.
483. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Report of the INTERASMA Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-induced Asthma. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy* 2001;56(9):899-911.
484. Ortolani C, Mirone C, Fontana A, Folco GC, Miadonna A, Montalbetti N, et al. Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients. *Ann Allergy* 1987;59(5 Pt 2):106-12.
485. Patriarca G, Nucera E, DiRienzo V, Schiavino D, Pellegrino S, Fais G. Nasal provocation test with lysine acetylsalicylate in aspirin-sensitive patients. *Ann Allergy* 1991;67(1):60-2.
486. Cambau E. [C-reactive protein: general review and role in the study of infections]. *Pathol Biol (Paris)* 1988;36(10):1232-6.

487. Ahlers AA, Schonheyder HC. [C-reactive protein in patients with infection]. *Ugeskr Laeger* 1990;153(1):13-6.
488. Hansen JG, Dahler-Eriksen BS. [C-reactive protein and infections in general practice]. *Ugeskr Laeger* 2000;162(17):2457-60.
489. Radenne F, Lamblin C, Vandezande LM, Tillie-Leblond I, Darras J, Tonnel AB, et al. Quality of life in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):79-84.
490. Winstead W, Barnett SN. Impact of endoscopic sinus surgery on global health perception: an outcomes study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119(5):486-91.
491. Linder JA, Singer DE, Ancker M, Atlas SJ. Measures of health-related quality of life for adults with acute sinusitis. *J Gen Intern Med* 2003;18(5):390-401.
492. Salhab M, Matai V, Salam MA. The impact of functional endoscopic sinus surgery on health status. *Rhinology* 2004;42(2):98-102.
493. Piccirillo JF ED, Haiduk A et al. Psychometric and clinimetric validity of the 3-item rhinosinusitis outcome measure (RSOM-31). *Am J Rhinol* 1995;9:297-306.
494. Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - Which is best? *Clinical Otolaryngology* 2006;31(2):103-109.
495. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2006;118(1):128-133.
496. Browne J, Hopkins J, Hopkins C, Slack R, van der Meulen J, Lund V, et al. The National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Royal College of Surgeons of England 2003 2003.
497. Anderson ER, Murphy MP, Weymuller EA, Jr. Clinimetric evaluation of the Sinonasal Outcome Test-16. Student Research Award 1998. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(6):702-7.
498. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. *Rhinology* 2002;40(4):195-7.
499. Senior BA, Glaze C, Benninger MS. Use of the Rhinosinusitis Disability Index (RSDI) in rhinologic disease. *Am J Rhinol* 2001;15(1):15-20.
500. Hoffman SR, Mahoney MC, Chmiel JF, Stinziano GD, Hoffman KN. Symptom relief after endoscopic sinus surgery: an outcomes-based study. *Ear Nose Throat J* 1993;72(6):413-4, 419-20.
501. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21(1):77-83.
502. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of Dead Sea salt nasal irrigations. *Laryngoscope* 2006;116(6):878-882.
503. Revicki DA, Leidy NK, Brennan-Diemer F, Thompson C, Togias A. Development and preliminary validation of the multiattribute Rhinitis Symptom Utility Index. *Qual Life Res* 1998;7(8):693-702.
504. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128(1):17-26.

505. Rudnick EF, Mitchell RB. Improvements in quality of life in children after surgical therapy for sinonasal disease. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(5):737-740.
506. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. *Am J Rhinol* 2001;15(4):231-7.
507. Durr DG, Desrosiers MY, Dassa C. Quality of life in patients with rhinosinusitis. *J Otolaryngol* 1999;28(2):108-11.
508. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Roca J, Alonso J, Picado C, et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life: Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 2005;60(4):452-458.
509. Uri N, Cohen-Kerem R, Barzilai G, Greenberg E, Doweck I, Weiler-Ravell D. Functional endoscopic sinus surgery in the treatment of massive polyposis in asthmatic patients. *J Laryngol Otol* 2002;116(3):185-9.
510. Metson R, Gliklich RE. Clinical outcome of endoscopic surgery for frontal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(10):1090-6.
511. Mendolia-Loffredo S, Laud PW, Sparapani R, Loehrl TA, Smith TL. Sex differences in outcomes of sinus surgery. *Laryngoscope* 2006;116(7):1199-1203.
512. Gliklich RE, Hilinski JM. Longitudinal sensitivity of generic and specific health measures in chronic sinusitis. *Qual Life Res* 1995;4(1):27-32.
513. Wang PC, Tai CJ, Lin MS, Chu CC, Liang SC. Quality of life in Taiwanese adults with chronic rhino-sinusitis. *Qual Life Res* 2003;12(4):443-8.
514. Aukema AA, Fokkens WJ. Chronic rhinosinusitis: management for optimal outcomes. *Treat Respir Med* 2004;3(2):97-105.
515. Khalid AN, Quraishi SA, Kennedy DW. Long-term quality of life measures after functional endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 2004;18(3):131-6.
516. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995;50(3):270-4.
517. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Carrion T, Rosello-Catafau J, et al. [Eosinophil activation by epithelial cells of the respiratory mucosa. Comparative study of normal mucosa and inflammatory mucosa]. *Med Clin (Barc)* 1997;109(1):6-11.
518. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Pujols L, Fernandez-Morata JC, et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin Exp Allergy* 1997;27(12):1432-41.
519. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A, Raserra J, Picado C. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir Med* 2000;94(5):428-31.
520. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E, Xaubet A, Pujols L, Fernandez JC, et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur Respir J* 1997;10(7):1489-95.
521. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J, Pujols L, Fuentes M, Perez M, et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2001;95(5):408-14.

522. Leung DY, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(1):3-22; quiz 23.
523. Pujols L, Mullol J, Roca-Ferrer J, Torrego A, Xaubet A, Cidlowski JA, et al. Expression of glucocorticoid receptor alpha- and beta-isoforms in human cells and tissues. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002;283(4):C1324-31.
524. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem* 1996;271(16):9550-9.
525. Pujols L, Mullol J, Benitez P, Torrego A, Xaubet A, de Haro J, et al. Expression of the glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir Med* 2003;97(1):90-6.
526. Hamilos DL, Leung DY, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):59-68.
527. Knutsson PU, Bronnegard M, Marcus C, Stierna P. Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of fluticasone and budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(2):655-61.
528. Pujols L, Mullol J, Perez M, Roca-Ferrer J, Juan M, Xaubet A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor alpha and beta isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24(1):49-57.
529. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005;116(6):1289-1295.
530. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 1992;30(2):103-12.
531. Meltzer EO, Orgel HA, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger WJ, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(6):812-23.
532. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78(6):598-601.
533. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):630-7.
534. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Jr., Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;286(24):3097-105.
535. Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):271-8.
536. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, Chobaut JC, Desaulty A, Dubreuil C, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. *Scand J Infect Dis* 2000;32(6):679-84.

537. Klossek JM, Desmots-Gohler C, Deslandes 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(5):303-9.
538. Puhakka T, Makela MJ, Malmstrom K, Uhari M, Savolainen J, Terho EO, et al. The common cold: effects of intranasal fluticasone propionate treatment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(6 Pt 1):726-31.
539. Cook PR. *J Allergy Clin Immunol* 2002(1):39-56.
540. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2001;39(2):75-9.
541. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, Planet JF, Christodoulopoulos P, Lamkioued B, et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope* 2002;112(5):858-64.
542. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G, Baudoin C, Guerrier Y. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1986;48(4):226-32.
543. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 1986;2(8503):359-60.
544. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 2004;42(2):57-62.
545. Mygind N, Pedersen CB, Prytz S, Sorensen H. Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin Allergy* 1975;5(2):159-64.
546. Deuschl H, Drettner B. Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology* 1977;15(1):17-23.
547. Holopainen E, Grahne B, Malmberg H, Makinen J, Lindqvist N. Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:221-8.
548. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, Orntoft S, Jakobsen J, Borum P, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am J Rhinol* 1998;12(3):183-9.
549. Vendelo Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Vang Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 1993;18(6):524-7.
550. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78(3):270-6.
551. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin Exp Allergy* 2000;30(10):1460-8.
552. Penttila M, Poulsen P, Hollingworth K, Holmstrom M. Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin Exp Allergy* 2000;30(1):94-102.

553. Hadfield PJ, Rowe-Jones JM, Mackay IS. A prospective treatment trial of nasal polyps in adults with cystic fibrosis. *Rhinology* 2000;38(2):63-5.
554. Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005;116(6):1275-1281.
555. Stjarne P, Mosges R, Jorissen M, Passali D, Bellussi L, Staudinger H, et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery* 2006;132(2):179-185.
556. Stjarne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Oto-Laryngologica* 2006;126(6):606-612.
557. Aukema AAC, Mulder PGH, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005;115(5):1017-1023.
558. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf* 2003;26(12):863-93.
559. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol* 1998;23(1):69-73.
560. Bielory L, Blaiss M, Fineman SM, Ledford DK, Lieberman P, Simons FE, et al. Concerns about intranasal corticosteroids for over-the-counter use: position statement of the Joint Task Force for the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(4):514-25.
561. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2(1):7-10.
562. Lildholdt T, Fogstrup J, Gammelgaard N, Kortholm B, Ulsoe C. Surgical versus medical treatment of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1988;105(1-2):140-3.
563. van Camp C, Clement PA. Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 1994;32(1):5-9.
564. Damm M, Jungehulsing M, Eckel HE, Schmidt M, Theissen P. Effects of systemic steroid treatment in chronic polypoid rhinosinusitis evaluated with magnetic resonance imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(4):517-23.
565. Benitez P, Alobid I, De Haro J, Berenguer J, Bernal-Sprekelsen M, Pujols L, et al. A short course of oral prednisone followed by intranasal budesonide is an effective treatment of severe nasal polyps. *Laryngoscope* 2006;116(5):770-775.
566. Drettner B, Ebbesen A, Nilsson M. Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology* 1982;20(3):149-58.
567. Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology* 1980;18(1):9-18.

568. Karlsson G, Rundcrantz H. A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology* 1982;20(3):144-8.
569. Dingsor G, Kramer J, Olsholt R, Soderstrom T. Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology* 1985;23(1):49-58.
570. Hartwig S, Linden M, Laurent C, Vargo AK, Lindqvist N. Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double blind clinical trial). *J Laryngol Otol* 1988;102(2):148-51.
571. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. 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(9):1395-400.
572. Rowe-Jones JM, 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(1):2-10.
573. Cave A, Arlett P, Lee E. Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther* 1999;83(3):153-79.
574. Licata AA. Systemic effects of fluticasone nasal spray: report of 2 cases. *Endocr Pract* 2005;11(3):194-6.
575. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism, and adrenal function. *Adv Pediatr* 2006;53:101-10.
576. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation--an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 1998;36(3):128-32.
577. Walsh LJ, Lewis SA, Wong CA, Cooper S, Osborne J, Cawte SA, et al. The impact of oral corticosteroid use on bone mineral density and vertebral fracture. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(5):691-5.
578. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *Bmj* 1996;313(7053):325-9.
579. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, Peeters MF. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. *Lancet* 1997;349(9053):683-7.
580. Axelsson A, Chidekel N, Grebelius N, Jensen C. Treatment of acute maxillary sinusitis. A comparison of four different methods. *Acta Otolaryngol* 1970;70(1):71-6.
581. hCars O. The hidden impact of antibacterial resistance in respiratory tract infection. Steering an appropriate course: principles to guide antibiotic choice. *Respir Med* 2001;95(Suppl A):S20-5; discussion S26-7.
582. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *Jama* 1995;273(3):214-9.
583. Murray JJ, Empanaza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen JD. Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133(2):194-200.

584. Polonovski JM, El Mellah M. Treatment of acute maxillary sinusitis in adults: Comparison of cefpodoxime-proxetil and amoxicillin-clavulanic acid. [French]. *Presse Medicale* 2006;35(1 I):33-38.
585. Poole M, Anon J, Paglia M, Xiang J, Khashab M, Kahn J. A trial of high-dose, short-course levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(1):10-17.
586. Gehanno P, Berche P, Hercot O, D'Arras L, Cabrillac-Rives S, Derobert E, et al. Efficiency of a four-day course of pristinamycin compared to a five-day course of cefuroxime axetil for acute bacterial maxillary sinusitis in adult outpatients. [French]. *Medecine et Maladies Infectieuses* 2004;34(7):293-302.
587. Henry DC, Kapral D, Busman TA, Paris MM. Cefdinir versus levofloxacin in patients with acute rhinosinusitis of presumed bacterial etiology: A multicenter, randomized, double-blind study. *Clinical Therapeutics* 2004;26(12):2026-2033.
588. Riffer E, Spiller J, Palmer R, Shortridge V, Busman TA, Valdes J. Once daily clarithromycin extended-release vs twice-daily amoxicillin/clavulanate in patients with acute bacterial sinusitis: A randomized, investigator-blinded study. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(1):61-70.
589. Keating KN, Friedman HS, Perfetto EM. Moxifloxacin versus levofloxacin for treatment of acute rhinosinusitis: A retrospective database analysis of treatment duration, outcomes, and charges. *Current Medical Research & Opinion* 2006;22(2):327-333.
590. Jareoncharsri P, Bunnag C, Foonant S, Tunsuriyawong P, Voraprayoon S, Srifuengfung S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. *Rhinology* 2004;42(1):23-9.
591. Murray JJ, Empanza P, Lesinskas E, Tawdrous M, Breenz JD, Marple BF. Editorial commentary: Dilemma in trial design: Do current study designs adequately evaluate effectiveness antibiotic in ABRS? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2005;133(2):200-201.
592. 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. *Journal of Family Practice* 2005;54(2):144-151.
593. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(5 Suppl):S17-61.
594. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135(5 Suppl):S31-80.
595. McNally PA, White MV, Kaliner MA. Sinusitis in an allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 1997;18(3):169-75.
596. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL. A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2002;16(6):303-12.
597. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994;40(Suppl 1):8-15.

598. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 2002;14(5):508-17.
599. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, Ferguson RT, Gray DW, Lund GK, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. *Arch Fam Med* 1993;2(5):497-503.
600. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996;525:73-8.
601. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. *Tohoku J Exp Med* 1997;182(2):115-24.
602. Nishi K, Mizuguchi M, Tachibana H, Ooka T, Amemiya T, Myou S, et al. [Effect of clarithromycin on symptoms and mucociliary transport in patients with sino-bronchial syndrome]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33(12):1392-1400.
603. Gandhi A, Brodsky L, Ballou M. Benefits of antibiotic prophylaxis in children with chronic sinusitis: assessment of outcome predictors. *Allergy Proc* 1993;14(1):37-43.
604. Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K. Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(4):907-11.
605. Khair OA, Andrews JM, Honeybourne D, Jevons G, Vacheron F, Wise R, et al. Lung concentrations of telithromycin after oral dosing
Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells
Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(6):837-40.
606. Khair OA, Devalia JL, Abdelaziz MM, Sapsford RJ, Davies RJ. Effect of erythromycin on *Haemophilus influenzae* endotoxin-induced release of IL-6, IL-8 and sICAM-1 by cultured human bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 1995;8(9):1451-7.
607. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Furukawa M, Oshima T, Takasaka T. Inhibitory effect of macrolides on interleukin-8 secretion from cultured human nasal epithelial cells. *Laryngoscope* 1997;107(12 Pt 1):1661-6.
608. Miyanohara T, Ushikai M, Matsune S, Ueno K, Katahira S, Kurono Y. Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. *Laryngoscope* 2000;110(1):126-31.
609. Nonaka M, Pawankar R, Saji F, Yagi T. Effect of roxithromycin on IL-8 synthesis and proliferation of nasal polyp fibroblasts. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;539:71-5.
610. Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):83-92.
611. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1995;109(1):24-6.

612. 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(2):189-93.
613. Fombeur JP, Barrault S, Koubbi G, Laurier JN, Ebbo D, Lecomte F, et al. Study of the efficacy and safety of ciprofloxacin in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994;40(Suppl 1):24-8.
614. Matthews BL, Kohut RI, Edelstein DR, Rybak LP, Rapp M, McCaffrey TV, et al. Evaluation of cefixime in the treatment of bacterial maxillary sinusitis. *South Med J* 1993;86(3):329-33.
615. Pakes GE, Graham JA, Rauch AM, Collins JJ. Cefuroxime axetil in the treatment of sinusitis. A review. *Arch Fam Med* 1994;3(2):165-75.
616. Mosges R, Spaeth J, Berger K, Dubois F. Topical treatment of rhinosinusitis with fusafungine nasal spray. A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in 20 patients. *Arzneimittelforschung* 2002;52(12):877-83.
617. Wahl KJ, Otsuji A. New medical management techniques for acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(1):27-32.
618. Leonard DW, Bolger WE. Topical antibiotic therapy for recalcitrant sinusitis. *Laryngoscope* 1999;109(4):668-70.
619. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(3):265-9.
620. Scheinberg PA, Otsuji A. Nebulized antibiotics for the treatment of acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J* 2002;81(9):648-52.
621. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365(9459):579-87.
622. Stringer SP, Mancuso AA, Avino AJ. Effect of a topical vasoconstrictor on computed tomography of paranasal sinus disease. *Laryngoscope* 1993;103(1 Pt 1):6-9.
623. Benammar-Englmaier M, Hallermeier JK, Englmaier B. [Alpha-mimetic effects on nasal mucosa in magnetic resonance tomography]. *Digitale Bilddiagn* 1990;10(2):46-50.
624. Westerveld GJ, Voss HP, van der Hee RM, de Haan-Koelewijn GJ, den Hartog GJ, Scheeren RA, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J* 2000;16(3):437-44.
625. Westerveld GJ, Scheeren RA, Dekker I, Griffioen DH, Voss HP, Bast A. Anti-oxidant actions of oxymethazoline and xylomethazoline. *Eur J Pharmacol* 1995;291(1):27-31.
626. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope* 2002;112(2):320-5.
627. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tonnesson M. The efficacy of oxymetazoline administered with a nasal bellows container and combined with

- oral phenoxymethyl-penicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;515:57-64.
628. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35(9):457-60.
629. Pneumatikos I, Konstantonis D, Dragoumanis C, Danielides V, Bouros D. Preventing nosocomial sinusitis in the ICU: Reply to van Zanten et al. [12]. *Intensive Care Medicine* 2006;32(9):1452-1453.
630. Otten FW. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long-term follow-up. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51(3):173-5.
631. Elbez M, De Pressigny M, Halimi P, Aidan D, Bonfils P, Trotoux J. [Does the use of nasal vasoconstrictor agents change tomodesitometric images of nasosinusal polyposis?]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1993;110(5):277-80.
632. Johansson L, Oberg D, Melen I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? *Acta Oto-Laryngologica* 2006;126(3):288-290.
633. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(10):1128-32.
634. Glazener F, Blake K, Gradman M. Bradycardia, hypotension, and near-syncope associated with Afrin (oxymetazoline) nasal spray. *N Engl J Med* 1983;309(12):731.
635. Montalban J, Ibanez L, Rodriguez C, Lopez M, Sumalla J, Codina A. Cerebral infarction after excessive use of nasal decongestants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(4):541-3.
636. Loewen AH, Hudon ME, Hill MD. Thunderclap headache and reversible segmental cerebral vasoconstriction associated with use of oxymetazoline nasal spray. *Cmaj* 2004;171(6):593-4.
637. Zavala JA, Pereira ER, Zetola VH, Teive HA, Novak EM, Werneck LC. Hemorrhagic stroke after naphazoline exposition: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62(3B):889-91.
638. Van Bever HP, Bosmans J, Stevens WJ. Nebulization treatment with saline compared to bromhexine in treating chronic sinusitis in asthmatic children. *Allergy* 1987;42(1):33-6.
639. 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(11):649-52.
640. Szmaja Z, Gokusinski W, Mielcarek-Kuchta D, Laczowska-Przybylska J. [Use of mucolytic preparations (Mucosolvan) in selected diseases of the upper respiratory tract. Part II]. *Otolaryngol Pol* 1997;51(5):480-6.
641. 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(6):650-5.
642. Sederberg-Olsen JF, Sederberg-Olsen AE. Intranasal sodium cromoglycate in post-catarhal hyperreactive rhinosinusitis: a double-blind placebo controlled trial. *Rhinology* 1989;27(4):251-5.
643. Bhattacharyya NI. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(1):27-32.

644. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. *J Laryngol Otol* 1998;112(11):1042-6.
645. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(2):419-33.
646. Schubert MS. Medical treatment of allergic fungal sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85(2):90-7; quiz 97-101.
647. Rizk SS, Kraus DH, Gerresheim G, Mudan S. Aggressive combination treatment for invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients. *Ear Nose Throat J* 2000;79(4):278-80, 282, 284-5.
648. Rains BM, 3rd, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. *Am J Rhinol* 2003;17(1):1-8.
649. Ponikau JU, Sherris DA, Kita H, Kern EB. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(6):862-6.
650. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. *Ear, Nose, & Throat Journal* 2004;83(10):692-695.
651. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2005;115(1):125-131.
652. 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(6):1122-8.
653. 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(10 I):1793-1799.
654. 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. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology* 2006;16(3):188-193.
655. Serrano E, Demanez JP, Morgon A, Chastang C, Van Cauwenberge P. Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of Kp (Ribomunyl) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis. Results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254(8):372-5.
656. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27(11):530-4.
657. Habermann W, Zimmermann K, Skarabis H, Kunze R, Rusch V. [Reduction of acute recurrence in patients with chronic recurrent hypertrophic sinusitis by treatment with a bacterial immunostimulant (*Enterococcus faecalis* Bacteriae of human origin)]. *Arzneimittelforschung* 2002;52(8):622-7.
658. Jyonouchi H, Sun S, Kelly A, Rimell FL. Effects of exogenous interferon gamma on patients with treatment-resistant chronic rhinosinusitis and dysregulated

- interferon gamma production: a pilot study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(5):563-9.
659. Dalhoff A, Shalit I. Immunomodulatory effects of quinolones. *Lancet Infect Dis* 2003;3(6):359-71.
660. Davidson R, Peloquin L. Anti-inflammatory effects of the macrolides. *J Otolaryngol* 2002;31(Suppl 1):S38-40.
661. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997;107(4):500-3.
662. 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(1):39-43.
663. Axelsson A, Grebelius N, Jensen C, Melin O, Singer F. Treatment of acute maxillary sinusitis. IV. Ampicillin, cephadrine and erythromycinestolate with and without irrigation. *Acta Otolaryngol* 1975;79(5-6):466-72.
664. Bachmann G, Hommel G, Michel Ol. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(10):537-41.
665. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 1999;37(1):29-32.
666. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. *J Fam Pract* 2002;51(12):1049-55.
667. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(5):602-5.
668. Levine HL, Cordray S, Miner LA. Use of Dead Sea salt solution for chronic rhinitis and rhinosinusitis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2006;17(2):147-150.
669. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology* 2006;20(2):191-196.
670. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? *J Laryngol Otol* 1996;110(10):926-8.
671. Maes JJ, Clement PA. The usefulness of irrigation of the maxillary sinus in children with maxillary sinusitis on the basis of the Water's X-ray. *Rhinology* 1987;25(4):259-64.
672. Neher A, Fischer H, Appenroth E, Lass-Flörl C, Mayr A, Gschwendtner A, et al. Tolerability of N-chlorotaurine in chronic rhinosinusitis applied via yamik catheter. *Auris, Nasus, Larynx* 2005;32(4):359-364.
673. Chen CW, Lee ST, Wu WT, Fu WM, Ho FM, Lin WW. Signal transduction for inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 induction by capsaicin and related analogs in macrophages. *Br J Pharmacol* 2003;140(6):1077-87.
674. Han SS, Keum YS, Seo HJ, Chun KS, Lee SS, Surh YJ. Capsaicin suppresses phorbol ester-induced activation of NF-kappaB/Rel and AP-1 transcription factors in mouse epidermis. *Cancer Lett* 2001;164(2):119-26.

675. Kim CS, Kawada T, Kim BS, Han IS, Choe SY, Kurata T, et al. Capsaicin exhibits anti-inflammatory property by inhibiting I κ B- α degradation in LPS-stimulated peritoneal macrophages. *Cell Signal* 2003;15(3):299-306.
676. Singh S, Natarajan K, Aggarwal BB. Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide) is a potent inhibitor of nuclear transcription factor-kappa B activation by diverse agents. *J Immunol* 1996;157(10):4412-20.
677. Surh YJ, Han SS, Keum YS, Seo HJ, Lee SS. Inhibitory effects of curcumin and capsaicin on phorbol ester-induced activation of eukaryotic transcription factors, NF-kappaB and AP-1. *Biofactors* 2000;12(1-4):107-12.
678. Sancho R, Lucena C, Macho A, Calzado MA, Blanco-Molina M, Minassi A, et al. Immunosuppressive activity of capsaicinoids: capsiate derived from sweet peppers inhibits NF-kappaB activation and is a potent antiinflammatory compound in vivo. *Eur J Immunol* 2002;32(6):1753-63.
679. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1996;24(1):13-8.
680. Baudoin T, Kalogjera L, Hat JI. Capsaicin significantly reduces sinonasal polyps. *Acta Otolaryngol* 2000;120(2):307-11.
681. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. *Acta Otolaryngol* 2000;120(1):62-6.
682. Van Rijswijk JB, Boeke EL, Keizer JM, Mulder PG, Blom HM, Fokkens WJ. Intranasal capsaicin reduces nasal hyperreactivity in idiopathic rhinitis: a double-blind randomized application regimen study. *Allergy* 2003;58(8):754-61.
683. Lacroix JS, Buvelot JM, Polla BS, Lundberg JM. Improvement of symptoms of non-allergic chronic rhinitis by local treatment with capsaicin. *Clin Exp Allergy* 1991;21(5):595-600.
684. Riechelmann H, Davris S, Bader D. [Treatment of perennial non-allergic rhinopathy with capsaicin]. *Hno* 1993;41(10):475-9.
685. Myers JD, Higham MA, Shakur BH, Wickremasinghe M, Ind PW. Attenuation of propranolol-induced bronchoconstriction by frusemide. *Thorax* 1997;52(10):861-5.
686. Yates DH, O'Connor BJ, Yilmaz G, Aikman S, Worsdell M, Barnes PJ, et al. Effect of acute and chronic inhaled furosemide on bronchial hyperresponsiveness in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(6 Pt 1):2173-5.
687. Munyard P, Chung KF, Bush A. Inhaled frusemide and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Thorax* 1995;50(6):677-9.
688. Stenton GR, Chow SM, Lau HY. Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by frusemide: a comparison with disodium cromoglycate. *Life Sci* 1998;62(3):PL49-54.
689. Passali D, Mezzedimi C, Passali GC, Bellussi L. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusal polyposis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62(6):307-10.
690. Passali D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(6):656-9.

691. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2006;263(8):767-771.
692. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2003;113(9):1557-63.
693. Ozdek A, Cirak MY, Samim E, Bayiz U, Safak MA, Turet S. A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2003;113(4):679-82.
694. Loehrl TA, Smith TL, Merati A, Torrico-Brusky L, Hoffman RG, Toohill RJ. Pharyngeal pH probe findings in patients with postnasal drainage. *Am J Rhinol* 2005;19(4):340-3.
695. Weaver EM. Association between gastroesophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: a systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003;115(Suppl 3A):81S-89S.
696. Yuengsrigul A, Chin TW, Nussbaum E. Immunosuppressive and cytotoxic effects of furosemide on human peripheral blood mononuclear cells. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(6 Pt 1):559-66.
697. 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(7):831-6.
698. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffmann R, Shaker R. Possible relationship of gastroesophagopharyngeal acid reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1999;13(3):197-202.
699. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD004823.
700. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31(9):1385-91.
701. Parnes SM, Chuma AV. Acute effects of antileukotrienes on sinonasal polyposis and sinusitis. *Ear Nose Throat J* 2000;79(1):18-20, 24-5.
702. Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotriene therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J* 1999;78(8):604-6, 608, 613, passim.
703. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98(4):751-8.
704. Stevenson DD. Aspirin desensitization in patients with AERD. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(2):159-68.
705. Mardiney M, Borish L. Aspirin desensitization for chronic hyperplastic sinusitis, nasal polyposis, and asthma triad. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(10):1287.
706. Nucera E, Schiavino D, Milani A, Del Ninno M, Misuraca C, Buonomo A, et al. Effects of lysine-acetylsalicylate (LAS) treatment in nasal polyposis: two controlled long term prospective follow up studies. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S75-8.

707. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. *Clin Otolaryngol* 1995;20(6):561-3.
708. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: A controlled trial. *Laryngoscope* 2005;115(8):1385-1390.
709. Blanc PD, Trupin L, Earnest G, Katz PP, Yelin EH, Eisner MDI. Alternative therapies among adults with a reported diagnosis of asthma or rhinosinusitis: data from a population-based survey. *Chest* 2001;120(5):1461-7.
710. 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]. *Laryngorhinotologie* 1997;76(1):23-7.
711. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, et al. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002;9(7):589-97.
712. Wawrose SF, Tami TA, Amoils CP. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV). *Laryngoscope* 1992;102(11):1225-8.
713. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, Quigley EM. Role of GERD in chronic resistant sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4):843-50.
714. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: evolution and an assessment of the procedure. *Laryngoscope* 1994;104(6 Pt 2):1-49.
715. Lund VJ. Surgery of the ethmoids--past, present and future: a review. *J R Soc Med* 1990;83(7):451-5.
716. Messerklinger W. [On the drainage of the human paranasal sinuses under normal and pathological conditions. 1]. *Monatsschr Ohrenheilkd Laryngorhinol* 1966;100(1-2):56-68.
717. Wigand ME, Steiner W, Jaumann MP. Endonasal sinus surgery with endoscopic control: from radical operation to rehabilitation of the mucosa. *Endoscopy* 1978;10(4):255-60.
718. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;94(2):147-56.
719. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. *Laryngoscope* 1987;97(8 Pt 3 Suppl 43):1-9.
720. Hosemann W. Nasal surgery: evidence of efficacy. Nasal surgery for chronic rhinosinusitis evidence of efficacy? *Rhinology* 2004;42(4):246-8.
721. McLeod RS. Issues in surgical randomized controlled trials. *World J Surg* 1999;23(12):1210-4.
722. Wasserman JM, Wynn R, Bash TS, Rosenfeld RM. Levels of evidence in otolaryngology journals. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134(5):717-23.
723. Dalziel K, Stein K, Round A, Garside R, Royle P. Systematic review of endoscopic sinus surgery for nasal polyps. *Health Technol Assess* 2003;7(17):iii, 1-159.
724. Lund VJ. Evidence-based surgery in chronic rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121(1):5-9.

725. Terris MH, Davidson TM. Review of published results for endoscopic sinus surgery. *Ear Nose Throat J* 1994;73(8):574-80.
726. Hosemann W, Wigand ME, Fehle R, Sebastian J, Diepgen DL. [Results of endonasal ethmoid bone operations in diffuse hyperplastic chronic paranasal sinusitis]. *Hno* 1988;36(2):54-9.
727. Hoffmann D, May M. Endoscopic sinus surgery-experience with the initial 100 patients. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1989;41:847-50.
728. Rice DH. Endoscopic sinus surgery: results at 2-year followup. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;101(4):476-9.
729. Schaefer SD, Manning S, Close LG. Endoscopic paranasal sinus surgery: indications and considerations. *Laryngoscope* 1989;99(1):1-5.
730. Levine HL. Functional endoscopic sinus surgery: evaluation, surgery, and follow-up of 250 patients. *Laryngoscope* 1990;100(1):79-84.
731. Matthews BL, Smith LE, Jones R, Miller C, Brooks Schmidt JK. Endoscopic sinus surgery: outcome in 155 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(2):244-6.
732. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery. Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990;247(2):63-76.
733. Wigand ME, Hosemann WG. Results of endoscopic surgery of the paranasal sinuses and anterior skull base. *J Otolaryngol* 1991;20(6):385-90.
734. Vleming M, Middelweerd MJ, de Vries N. [Good results of endoscopic paranasal sinus surgery for chronic or recurrent sinusitis and for nasal polyps]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(29):1453-6.
735. Schaitkin B, May M, Shapiro A, Fucci M, Mester SJ. Endoscopic sinus surgery: 4-year follow-up on the first 100 patients. *Laryngoscope* 1993;103(10):1117-20.
736. Lund VJ, MacKay IS. Outcome assessment of endoscopic sinus surgery. *J R Soc Med* 1994;87(2):70-2.
737. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. *Acta Otolaryngol* 1996;116(4):611-9.
738. Weber R, Draf W, Keerl R, Schick B, Saha A. Endonasal microendoscopic pansinusoperation in chronic sinusitis. II. Results and complications. *Am J Otolaryngol* 1997;18(4):247-53.
739. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza D. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998;108(2):151-7.
740. Sobol SE, Wright ED, Frenkiel S. One-year outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis. *J Otolaryngol* 1998;27(5):252-7.
741. Jakobsen J, Svendstrup F. Functional endoscopic sinus surgery in chronic sinusitis--a series of 237 consecutively operated patients. *Acta Otolaryngol Suppl* 2000;543:158-61.
742. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjerne PI. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):224-8.
743. Penttila M, Rautiainen M, Pukander J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;529:173-6.

744. Penttila MA, Rautiainen ME, Pukander JS, Karma PH. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. *Rhinology* 1994;32(4):161-5.
745. Forsgren K, Fukami M, Penttila M, Kumlien J, Stierna P. Endoscopic and Caldwell-Luc approaches in chronic maxillary sinusitis: a comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(5):350-7.
746. Unlu HH, Caylan R, Nalca Y, Akyar S. An endoscopic and tomographic evaluation of patients with sinusitis after endoscopic sinus surgery and Caldwell-Luc operation: a comparative study. *J Otolaryngol* 1994;23(3):197-203.
747. Hartog B, van Benthem PP, Prins LC, Hordijk GJ. Efficacy of sinus irrigation versus sinus irrigation followed by functional endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106(9):759-66.
748. Venkatachalam VP, Jain A. Comparative evaluation of functional endoscopic sinus surgery and conventional surgery in the management of chronic sinusitis. *J Indian Med Assoc* 2002;100(2):78-9, 82-3.
749. Arnes E, Anke IM, Mair IWL. A comparison between middle and inferior meatal antrostomy in the treatment of chronic maxillary sinus infection. *Rhinology* 1985;23(1):65-9.
750. Eichel BS. The intranasal ethmoidectomy: a 12-year perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90(5):540-3.
751. Taylor JS, Crocker PV, Keebler JS. Intranasal ethmoidectomy and concurrent procedures. *Laryngoscope* 1982;92(7 Pt 1):739-43.
752. Stevens HE, Blair NJ. Intranasal sphenoidectomy: 10-year experience and literature review. *J Otolaryngol* 1988;17(5):254-9.
753. Friedman WH, Katsantonis GP. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope* 1990;100(4):343-8.
754. Sogg A. Long-term results of ethmoid surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98(9):699-701.
755. Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope* 1991;101(4 Pt 1):367-71.
756. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. *Am J Rhinol* 2002;16(4):187-92.
757. Nayak DR, Balakrishnan R, Murty KD. Endoscopic physiologic approach to allergy-associated chronic rhinosinusitis: a preliminary study. *Ear Nose Throat J* 2001;80(6):390-2, 395-6, 398 passim.
758. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. *Am J Rhinol* 2003;17(1):17-22.
759. Toffel PH. Secure endoscopic sinus surgery with partial middle turbinate modification: a 16-year long-term outcome report and literature review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11(1):13-8.
760. Giacchi RJ, Lebowitz RA, Jacobs JB. Middle turbinate resection: issues and controversies. *Am J Rhinol* 2000;14(3):193-7.
761. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic maxillary sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;131(4):542-7.
762. Brown BL, Harner SG, Van Dellen RG. Nasal polypectomy in patients with asthma and sensitivity to aspirin. *Arch Otolaryngol* 1979;105(7):413-6.

763. English GM. Nasal polypectomy and sinus surgery in patients with asthma and aspirin idiosyncrasy. *Laryngoscope* 1986;96(4):374-80.
764. Friedman WH, Katsantonis GP, Slavin RG, Kannel P, Linford P. Sphenoethmoidectomy: its role in the asthmatic patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1982;90(2):171-7.
765. Hosemann W, Michelson A, Weindler J, Mang H, Wigand ME. [The effect of endonasal paranasal sinus surgery on lung function of patients with bronchial asthma]. *Laryngorhinootologie* 1990;69(10):521-6.
766. Ilberg C, May A, Weber A. [Microsurgery of the nasal cavity and paranasal sinuses]. *Laryngorhinootologie* 1990;69(1):52-7.
767. Jankowski R, Moneret-Vautrin DA, Goetz R, Wayoff M. Incidence of medico-surgical treatment for nasal polyps on the development of associated asthma. *Rhinology* 1992;30(4):249-58.
768. Korchia D, Thomassin JM, Doris JM, Badier M. [Asthma and polyposis. Efficacy and adverse effect of endonasal ethmoidectomy. Results apropos of 70 patients]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992;109(7):359-63.
769. Dunlop G, Scadding GK, Lund VJ. The effect of endoscopic sinus surgery on asthma: management of patients with chronic rhinosinusitis, nasal polyposis, and asthma. *Am J Rhinol* 1999;13(4):261-5.
770. Goldstein MF, Grundfast SK, Dunsky EH, Dvorin DJ, Lesser R. Effect of functional endoscopic sinus surgery on bronchial asthma outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(3):314-9.
771. Ikeda K, Tanno N, Tamura G, Suzuki H, Oshima T, Shimomura A, et al. Endoscopic sinus surgery improves pulmonary function in patients with asthma associated with chronic sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(4):355-9.
772. Palmer JN, Conley DB, Dong RG, Ditto AM, Yarnold PR, Kern RC. Efficacy of endoscopic sinus surgery in the management of patients with asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2001;15(1):49-53.
773. Wreesmann VB, Fokkens WJ, Knecht PP. Refractory chronic sinusitis: evaluation of symptom improvement after Denker's procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(5):495-500.
774. Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK, 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003;113(10):1703-6.
775. Gerlinger I, Lujber L, Jarai T, Pytel J. KTP-532 laser-assisted endoscopic nasal sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 2003;28(2):67-71.
776. Krouse JH, Christmas DA, Jr. Powered nasal polypectomy in the office setting. *Ear Nose Throat J* 1996;75(9):608-10.
777. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debriders for surgery of patients with chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(4):197-202.
778. Hackman TG, Ferguson BJ. Powered instrumentation and tissue effects in the nose and paranasal sinuses. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(1):22-6.
779. Vauterin T, Vander Poorten V, Jorissen M. Long term effects of cutting forceps in endoscopic sinus surgery. *Rhinology* 2006;44(2):123-7.

780. Deal RT, Kountakis SE. Significance of nasal polyps in chronic rhinosinusitis: Symptoms and surgical outcomes. *Laryngoscope* 2004;114(11 I):1932-1935.
781. Dejima K, Hama T, Miyazaki M, Yasuda S, Fukushima K, Oshima A, et al. A clinical study of endoscopic sinus surgery for sinusitis in patients with bronchial asthma. *International Archives of Allergy & Immunology* 2005;138(2):97-104.
782. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1997;11(3):187-91.
783. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S87-90.
784. Amar YG, Frenkiel S, Sobol SEI. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis in patients having Samter's triad. *J Otolaryngol* 2000;29(1):7-12.
785. Halvorson DJ, Dupree JR, Porubsky ES. Management of chronic sinusitis in the adult cystic fibrosis patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(11 Pt 1):946-52.
786. Rowe-Jones JM, Mackay IS. Endoscopic sinus surgery in the treatment of cystic fibrosis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 1996;106(12 Pt 1):1540-4.
787. Albritton FD, Kingdom TTL. Endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: an analysis of complications. *Am J Rhinol* 2000;14(6):379-85.
788. Holzmann D, Speich R, Kaufmann T, Laube I, Russi EW, Simmen D, et al. Effects of sinus surgery in patients with cystic fibrosis after lung transplantation: a 10-year experience. *Transplantation* 2004;77(1):134-6.
789. Jaffe BF, Strome M, Khaw KT, Shwachman H. Nasal polypectomy and sinus surgery for cystic fibrosis--a 10 year review. *Otolaryngol Clin North Am* 1977;10(1):81-90.
790. Moss RB, King VV. Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(5):566-72.
791. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002;111(12 Pt 1):1081-6.
792. Belafsky P, Kissinger P, Davidowitz SB, Amedee RG. HIV sinusitis: rationale for a treatment algorithm. *J La State Med Soc* 1999;151(1):11-8.
793. Murphy C, Davidson TM, Jellison W, Austin S, Mathews WC, Ellison DW, et al. Sinonasal disease and olfactory impairment in HIV disease: endoscopic sinus surgery and outcome measures. *Laryngoscope* 2000;110(10 Pt 1):1707-10.
794. Shah AR, Hairston JA, Tami TA. Sinusitis in HIV: Microbiology and therapy. *Current Allergy & Asthma Reports* 2005;5(6):495-499.
795. Tami TA. Granulomatous diseases and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2005;38(6):1267-1278.
796. Dhong HJ, Jung YS, Chung SK, Choi DC. Effect of endoscopic sinus surgery on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(1):99-104.
797. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(8):975-8.
798. Chu CT, Lebowitz RA, Jacobs JB. An analysis of sites of disease in revision endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol* 1997;11(4):287-91.
799. Cohen NA, Kennedy DW. Revision Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2006;39(3):417-435.

800. McMains KC, Kountakis SE. Revision functional endoscopic sinus surgery: Objective and subjective surgical outcomes. *American Journal of Rhinology* 2005;19(4):344-347.
801. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *American Journal of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surgery* 2004;25(6):418-422.
802. Videler WJM, Wreesmann VB, Van Der Meulen FW, Knegt PP, Fokkens WJ. Repetitive endoscopic sinus surgery failure: A role for radical surgery? *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2006;134(4):586-591.
803. King JM, Caldarelli DD, Pigato JB. A review of revision functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1994;104(4):404-8.
804. Steele RW. Chronic sinusitis in children. *Clinical Pediatrics* 2005;44(6):465-471.
805. Manning S. Surgical intervention for sinusitis in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001;1(3):289-96.
806. McMahan JT. Paranasal sinusitis. Geriatric considerations. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23(6):1169-77.
807. Colclasure JC, Gross CW, Kountakis SE. Endoscopic sinus surgery in patients older than sixty. *Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 2004;131(6):946-949.
808. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *Am J Rhinol* 2004;18(2):125-7.
809. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *Bmj* 2002;324(7351):1448-51.
810. Blomqvist EH, Lundblad L, Anggard A, Haraldsson PO, Stjarne P. A randomized controlled study evaluating medical treatment versus surgical treatment in addition to medical treatment of nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(2):224-8.
811. Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization). *Rhinology* 2003;41(4):220-30.
812. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006;28(1):68-74.
813. Healy GB, Chandler et al.: "The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis." (*Laryngoscope* 1970;80:1414-1428). *Laryngoscope* 1997;107(4):441-6.
814. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol* 2001;26(6):452-7.
815. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001;63(6):379-81.
816. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67(8):917-9.
817. Kuo WT, Lee TJ, Chen YL, Huang CC. Nasal septal perforation caused by invasive fungal sinusitis. *Chang Gung Med J* 2002;25(11):769-73.
818. Gouws P. Visual-field loss caused by sinusitis: a case report. *Ear Nose Throat J* 2003;82(1):42-5.
819. Gungor A, Corey JP. Pediatric sinusitis: a literature review with emphasis on the role of allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(1):4-15.

820. Mortimore S, Wormald PJ. Management of acute complicated sinusitis: a 5-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(5):639-42.
821. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. *West Afr J Med* 2001;20(2):98-101.
822. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. *J Craniomaxillofac Surg* 2001;29(2):111-7.
823. Kuranov NI. [Orbital and intracranial complications of rhinosinusitis]. *Vestn Otorinolaringol* 2001(4):46-7.
824. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1998;108(11 Pt 1):1635-42.
825. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann CF, Jr. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. *Laryngoscope* 1991;101(3):234-9.
826. Lerner DN, Choi SS, Zalzal GH, Johnson DL. Intracranial complications of sinusitis in childhood. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(4 Pt 1):288-93.
827. Rumelt S, Rubin PA. Potential sources for orbital cellulitis. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36(3):207-21.
828. Eustis HS, Mafee MF, Walton C, Mondonca J. MR imaging and CT of orbital infections and complications in acute rhinosinusitis. *Radiol Clin North Am* 1998;36(6):1165-83, xi.
829. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope* 1970;80(9):1414-28.
830. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. *Clin Symp* 1994;46(2):1-32.
831. Gordts F, Herzeel R. Orbital involvement in sinus pathology: often without ocular pain. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 2002(285):9-14.
832. Wald ER. Sinusitis in children. *N Engl J Med* 1992;326(5):319-23.
833. Dunham ME. New light on sinusitis. *Contemp Pediatr* 1994;11(10):102-6, 108, 110 passim.
834. Berenholz L, Kessler A, Shlomkovitz N, Sarfati S, Segal S. Superior ophthalmic vein thrombosis: complication of ethmoidal rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(1):95-7.
835. Bergin DJ, Wright JE. Orbital cellulitis. *Br J Ophthalmol* 1986;70(3):174-8.
836. Sobol SE, Christodoulopoulos P, Manoukian JJ, Hauber HP, Frenkiel S, Desrosiers M, et al. Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(11):1295-8.
837. Mitchell R, Kelly J, Wagner J. Bilateral orbital complications of pediatric rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(8):971-4.
838. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? *Laryngoscope* 2002;112(1):59-63.
839. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, Garber G, Williams JW, Jr., Remy H, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Cmaj* 1997;156(Suppl 6):S1-14.
840. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107(7):863-7.
841. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001;55(4):265-72.

842. Gungor A, Adusumilli V, Corey JP. Fungal sinusitis: progression of disease in immunosuppression--a case report. *Ear Nose Throat J* 1998;77(3):207-10, 215.
843. Skouteris CA, Velegrakis G, Christodoulou P, Helidonis E. Infantile osteomyelitis of the maxilla with concomitant subperiosteal orbital abscess: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1995;53(1):67-70.
844. Bromberg Tea. Devastating complications of acute pediatric bacterial sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:575-579.
845. Bhatia K, Jones NS. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to sinusitis: are anticoagulants indicated? A review of the literature. *J Laryngol Otol* 2002;116(9):667-76.
846. Siberry GK, Costaragos C, Cohen BA. Destruction of the nasal septum by aspergillus infection after autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997;337(4):275-6.
847. Rice DH. Endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(4):613-8.
848. Freedman HM, Kern EB. Complications of intranasal ethmoidectomy: a review of 1,000 consecutive operations. *Laryngoscope* 1979;89(3):421-34.
849. Sogg A, Eichel B. Ethmoid surgery complications and their avoidance. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100(9 Pt 1):722-4.
850. Toffel PH, Aroesty DJ, Weinmann RHt. Secure endoscopic sinus surgery as an adjunct to functional nasal surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115(7):822-5.
851. Salman SD. Complications of endoscopic sinus surgery. *Am J Otolaryngol* 1991;12(6):326-8.
852. Lazar RH, Younis RT, Gross CW. Pediatric functional endonasal sinus surgery: review of 210 cases. *Head Neck* 1992;14(2):92-8.
853. Vleming M, Middelweerd RJ, de Vries N. Complications of endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(6):617-23.
854. Weber R, Draf W. [Complications of endonasal micro-endoscopic ethmoid bone operation]. *Hno* 1992;40(5):170-5.
855. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluation, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108(6):688-96.
856. Dessi P, Castro F, Triglia JM, Zanaret M, Cannoni M. Major complications of sinus surgery: a review of 1192 procedures. *J Laryngol Otol* 1994;108(3):212-5.
857. Cumberworth VL, Sudderick RM, Mackay IS. Major complications of functional endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 1994;19(3):248-53.
858. Ramadan HH, Allen GC. Complications of endoscopic sinus surgery in a residency training program. *Laryngoscope* 1995;105(4 Pt 1):376-9.
859. Castillo L, Verschuur HP, Poissonnet G, Vaille G, Santini J. Complications of endoscopically guided sinus surgery. *Rhinology* 1996;34(4):215-8.
860. Rudert H, Maune S, Mahnke CG. [Complications of endonasal surgery of the paranasal sinuses. Incidence and strategies for prevention]. *Laryngorhinootologie* 1997;76(4):200-15.
861. Dursun E, Bayiz U, Korkmaz H, Akmansu H, Uygur K. Follow-up results of 415 patients after endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998;255(10):504-10.

862. Keerl R, Stankiewicz J, Weber R, Hosemann W, Draf W. Surgical experience and complications during endonasal sinus surgery. *Laryngoscope* 1999;109(4):546-50.
863. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120(2):215-8.
864. Kennedy DW, Shaman P, Han W, Selman H, Deems DA, Lanza DC. Complications of ethmoidectomy: a survey of fellows of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111(5):589-99.
865. Kane K. Australian experience with functional endoscopic sinus surgery and its complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(8 Pt 1):613-5.
866. Birrel J. Pediatric Otolaryngology. The nose and sinuses. Chapter 9 Embryology and developmental anatomy. Bristol: ohn Wright and Sons Ltd; 1978.
867. Gordts F, Clement PA, Destryker A, Desprechins B, Kaufman L. Prevalence of sinusitis signs on MRI in a non-ENT paediatric population. *Rhinology* 1997;35(4):154-7.
868. Kristo A, Alho OP, Luotonen J, Koivunen P, Tervonen O, Uhari M. Cross-sectional survey of paranasal sinus magnetic resonance imaging findings in schoolchildren. *Acta Paediatr* 2003;92(1):34-6.
869. Wald ER, Milmo GJ, Bowen A, Ledesma-Medina J, Salamon N, Bluestone CD. Acute maxillary sinusitis in children. *N Engl J Med* 1981;304(13):749-54.
870. Gwaltney JM, Jr., Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994;330(1):25-30.
871. Anon JB. Acute bacterial rhinosinusitis in pediatric medicine: current issues in diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2003;5 Suppl 1:25-33.
872. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(3):244-8.
873. Orobello PW, Jr., Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR, et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(9):980-3.
874. Riding KH, Irvine R. Sinusitis in children. *J Otolaryngol* 1987;16(4):239-43.
875. Clement PA, Bijloos J, Kaufman L, Lauwers L, Maes JJ, Van der Veken P, et al. Incidence and etiology of rhinosinusitis in children. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1989;43(5):523-43.
876. Sacco O, Tarantino V, Lantero S, Silvestri M, Spallarossa D, Barretta MA, et al. Nasal brushing: a clinically useful procedure in pediatric patients with rhinosinusitis? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;50(1):23-30.
877. Lusk RP, Lazar RH, Muntz HR. The diagnosis and treatment of recurrent and chronic sinusitis in children. *Pediatr Clin North Am* 1989;36(6):1411-21.
878. Manning SC. Pediatric sinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(4):623-38.
879. Willner A, Lazar RH, Younis RT, Beckford NS. Sinusitis in children: current management. *Ear Nose Throat J* 1994;73(7):485-91.
880. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999;49 Suppl 1:S95-100.
881. Otten FW, Grote JJ. The diagnostic value of transillumination for maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1989;18(1):9-11.

882. Glasier CM, Ascher DP, Williams KD. Incidental paranasal sinus abnormalities on CT of children: clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7(5):861-4.
883. Lesserson JA, Kieserman SP, Finn DG. The radiographic incidence of chronic sinus disease in the pediatric population. *Laryngoscope* 1994;104(2):159-66.
884. April MM, Zinreich SJ, Baroody FM, Naclerio RMI. Coronal CT scan abnormalities in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1993;103(9):985-90.
885. Iwens P, Clement PA. [Sinusitis in atopic children]. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1994;48(4):383-6.
886. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. *Am J Rhinol* 1999;13(5):345-7.
887. Albegger KI. [ENT aspects of rhino-sinusitis in children (author's transl)]. *Hno* 1980;28(10):321-8.
888. Milczuk HA, Dalley RW, Wessbacher FW, Richardson MA. Nasal and paranasal sinus anomalies in children with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1993;103(3):247-52.
889. Polmar SH. The role of the immunologist in sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(3 Pt 2):511-4; discussion 514-5.
890. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinusitis in the allergic child. *Pediatr Clin North Am* 1988;35(5):1091-101.
891. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000;84(3):597-607.
892. Neely JG, Harrison GM, Jerger JF, Greenberg SD, Presberg H. The otolaryngologic aspects of cystic fibrosis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972;76(2):313-24.
893. Brihaye P, Clement PA, Dab I, Desprechin B. Pathological changes of the lateral nasal wall in patients with cystic fibrosis (mucoviscidosis). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1994;28(2-3):141-7.
894. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. *Lancet* 1981;2(8244):476.
895. Jorissen M. Differential diagnosis of local defense mechanism diseases in ENT. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):413-5.
896. Jorissen M, Willems T. Success rates of respiratory epithelial cell culture techniques with ciliogenesis for diagnosing primary ciliary dyskinesia. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2000;54(3):357-65.
897. Barbero GJL. Gastroesophageal reflux and upper airway disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29(1):27-38.
898. Poole MD. Pediatric endoscopic sinus surgery: the conservative view. *Ear Nose Throat J* 1994;73(4):221-7.
899. Morris P, Leach A. Antibiotics for persistent nasal discharge (rhinosinusitis) in children (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4):CD001094.
900. Clement PA, Bluestone CD, Gordts F, Lusk RP, Otten FW, Goossens H, et al. Management of rhinosinusitis in children: consensus meeting, Brussels, Belgium, September 13, 1996. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(1):31-4.
901. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C, Van Cauwenberge P, Davies RJ, et al. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. *Allergy* 2000;55(1):16-33.

902. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 Suppl):S59-64.
903. Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, Praca F, van Zanten M, Schade A, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):279-84.
904. Fokkens WJ, Scadding GK. Perennial rhinitis in the under 4s: a difficult problem to treat safely and effectively? A comparison of intranasal fluticasone propionate and ketotifen in the treatment of 2-4-year-old children with perennial rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(3):261-6.
905. Baena-Cagnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf* 2004;27(12):883-98.
906. Michel O, Essers S, Heppt WJ, Johannssen V, Reuter W, Hommel G. The value of Ems Mineral Salts in the treatment of rhinosinusitis in children: Prospective study on the efficacy of mineral salts versus xylometazoline in the topical nasal treatment of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2005;69(10):1359-1365.
907. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder Bl. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(3):255-62.
908. Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(1):71-8.
909. Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123(3):757-64.
910. Maes JJ, Clement PA. [The value of maxillary sinus irrigation in children with maxillary sinusitis using the Waters film]. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1986;40(4):570-81.
911. Lund VJ. Inferior meatal antrostomy. Fundamental considerations of design and function. *J Laryngol Otol Suppl* 1988;15:1-18.
912. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998;108(6):796-9.
913. Jiang RS, Hsu CY. Functional endoscopic sinus surgery in children and adults. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109(12 Pt 1):1113-6.
914. Fakhri S, Manoukian JJ, Souaid JP. Functional endoscopic sinus surgery in the paediatric population: outcome of a conservative approach to postoperative care. *J Otolaryngol* 2001;30(1):15-8.
915. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BDI. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;126(6):628-34.
916. Chan KH, Winslow CP, Abzug MJ. Persistent rhinosinusitis in children after endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(5):577-80.
917. Ramadan HH. Relation of age to outcome after endoscopic sinus surgery in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(2):175-7.

918. Ramadan HH, Hinerman RA. Smoke exposure and outcome of endoscopic sinus surgery in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(6):546-8.
919. Ramadan HH. Timing of endoscopic sinus surgery in children: is there an impact on outcome? *Laryngoscope* 2001;111(10):1709-11.
920. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(2):188-92.
921. Duplechain JK, White JA, Miller RH. Pediatric sinusitis. The role of endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis and other forms of sinonasal disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(4):422-6.
922. Jones JW, Parsons DS, Cuyler JP. The results of functional endoscopic sinus (FES) surgery on the symptoms of patients with cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;28(1):25-32.
923. Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;61(2):113-9.
924. Hibbert J. The occurrence of adenoidal signs and symptoms in normal children. *Clin Otolaryngol* 1981;6(2):97-100.
925. McClay JE. Resistant bacteria in the adenoids: a preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(5):625-9.
926. Wang D, Clement P, Kaufman L, Derde MP. Fiberoptic evaluation of the nasal and nasopharyngeal anatomy in children with snoring. *J Otolaryngol* 1994;23(1):57-60.
927. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127(9):1093-8.
928. Ungkanont K, Damrongsak S. Effect of adenoidectomy in children with complex problems of rhinosinusitis and associated diseases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68(4):447-51.
929. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125(11):1208-11.
930. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 2006;44(3):179-87.
931. Carayol N, Crampette L, Mainprince B, Ben-Soussen P, Verrecchia M, Bousquet J, et al. Inhibition of mediator and cytokine release from dispersed nasal polyp cells by mizolastine. *Allergy* 2002;57(11):1067-70.
932. Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med* 2000;94(11):1119-22.
933. Denburg JA, Keith PK. Systemic aspects of chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(1):87-102.
934. Barnes KC. Genetic epidemiology of health disparities in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(2):243-54; quiz 255-6.
935. Braunstahl GJ, Hellings PW. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14(3):176-82.

936. Senior BA, Kennedy DW, Tanabodee J, Kroger H, Hassab M, Lanza DC. Long-term impact of functional endoscopic sinus surgery on asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;121(1):66-8.
937. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: Is the histopathology similar to asthma? *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 2003;112(5):877-882.
938. Ragab A, Clement P, Vincken W. Objective assessment of lower airway involvement in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2004;18(1):15-21.
939. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):621-6.
940. Kountakis SE, Bradley DT. Effect of asthma on sinus computed tomography grade and symptom scores in patients undergoing revision functional endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology* 2003;17(4):215-219.
941. Nishioka GJ, Cook PR, Davis WE, McKinsey JP. Functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic sinusitis and asthma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110(6):494-500.
942. Dinis PB, Gomes A. Sinusitis and asthma: how do they interrelate in sinus surgery? *Am J Rhinol* 1997;11(6):421-8.
943. Manning SC, Wasserman RL, Silver R, Phillips DL. Results of endoscopic sinus surgery in pediatric patients with chronic sinusitis and asthma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(10):1142-5.
944. Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope* 1997;107(4):504-10.
945. Mehanna H, Mills J, Kelly B, McGarry GW. Benefit from endoscopic sinus surgery. *Clin Otolaryngol* 2002;27(6):464-71.
946. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Adolphson C, Kita H. The role of ubiquitous airborne fungi in chronic rhinosinusitis. *Current Allergy & Asthma Reports* 2005;5(6):472-476.
947. Inoue Y, Matsuwaki Y, Shin SH, Ponikau JU, Kita H. Nonpathogenic, environmental fungi induce activation and degranulation of human eosinophils. *J Immunol* 2005;175(8):5439-47.
948. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2004;98(8):767-70.
949. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, Rinehart CS, Gergen PJ, Kaliner M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):408-14.
950. Stankiewicz JA, Chow JM. Cost analysis in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003;17(3):139-42.
951. Franzese CB, Stringer SP. Economic analysis of the use of limited coronal computed tomography scans in the management of sinusitis. *American Journal of Rhinology* 2004;18(5):329-334.

952. Murphy MP, Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA, Jr. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(5):367-76.
953. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;118(3 Pt 1):344-9.
954. Wasserfallen JB, Livio F, Zanetti G. Acute rhinosinusitis: a pharmaco-economic review of antibacterial use. *Pharmacoeconomics* 2004;22(13):829-37.
955. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJ. Cost analysis of regular and flugrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2002;40(2):69-74.
956. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. *J Occup Environ Med* 2003;45(1):5-14.
957. Katz R. FDA: evidentiary standards for drug development and approval. *NeuroRx* 2004;1(3):307-16.