

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE VITÓRIA – EMESCAM

CLARA FONSECA CAIADO
MARIANA ROSI FERREIRA

**ESTADO DA ARTE DA EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA: REVISÃO
DE LITERATURA**

VITÓRIA
2015

CLARA FONSECA CAIADO
MARIANA ROSI FERREIRA

**ESTADO DA ARTE DA EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA: REVISÃO
DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Giulliano Enrico Ruschi e Luchi

VITÓRIA

2015

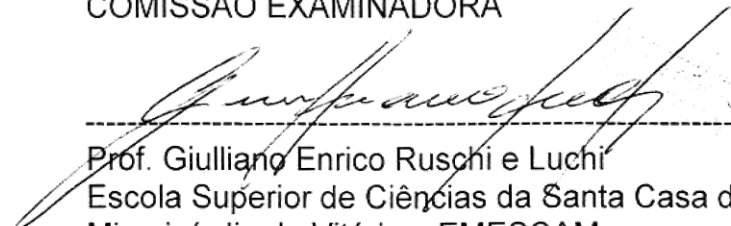
CLARA FONSECA CAIADO
MARIANA ROSI FERREIRA

**ESTADO DA ARTE DA EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO DA RINOSSINUSITE CRÔNICA: REVISÃO
DE LITERATURA**

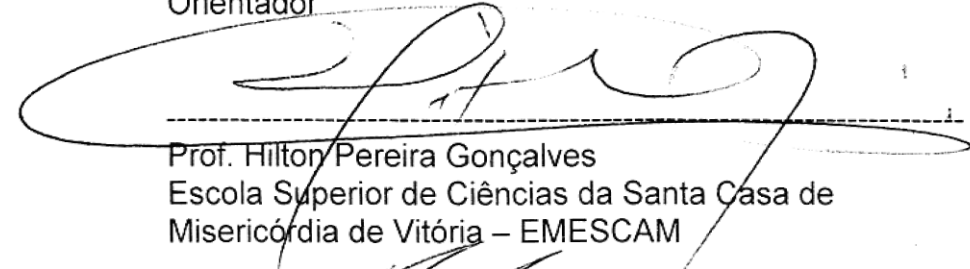
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 17 de SETEMBRO de 20 15

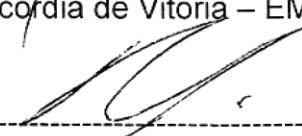
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Giuliano Enrico Ruschi e Luchi
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientador



Prof. Hilton Pereira Gonçalves
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Renato Vieira Gomes
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Dedicamos este trabalho aos nossos familiares e amigos, que nos apoiaram, de diferentes maneiras, durante todos esses anos de estudo.

Agradecemos a Deus por nunca nos deixar desanimar; aos nossos pais, pelo apoio incondicional, permitindo que esse sonho se tornasse realidade; aos professores Giulliano, Marco Aurélio e Graça, por nos ensinar e auxiliar durante esse trabalho e aos pacientes, que, todos os dias, nos ensinam um pouco mais.

“Acreditar na medicina seria a suprema loucura, se não acreditar nela não fosse uma maior ainda; pois, desse acumular de erros, com o tempo, resultaram algumas verdades”

(Marcel Proust)

RESUMO

O presente estudo foi desenvolvido com base em uma pesquisa bibliográfica realizada através das bases de dados PubMed, Scielo e Cochrane. Foram selecionados 27 artigos internacionais e 3 artigos nacionais, publicados no período compreendido entre 2001 e 2015, procedentes de jornais médicos de ampla circulação, que retratassem os recursos terapêuticos da rinosinusite crônica em diferentes épocas. Esta revisão de literatura tem como objetivo indicar o atual tratamento farmacológico de escolha da rinosinusite crônica, demonstrando a evolução terapêutica dessa patologia, freqüente tanto entre pacientes de otorrinolaringologistas, quanto de clínicos gerais. Os resultados dessa pesquisa evidenciam uma transição na importância da antibioticoterapia, que inicialmente foi julgada como principal recurso terapêutico da rinosinusite crônica, quando era preconizado o uso de amoxicilina associada ao ácido clavulânico ou de clindamicina. A atual recomendação de uso de antibiótico, ainda que controversa, se baseia na ação antiinflamatória dos macrolídeos. Além da mudança na classe dos antimicrobianos, os recursos terapêuticos considerados coadjuvantes como a irrigação salina e a corticoterapia têm se mostrado muito eficazes, passando a ser a principal recomendação no manejo da rinosinusite crônica, independente do uso de antibióticos. Em suma, esse estudo demonstrou que o tratamento da rinosinusite crônica vem evoluindo ao longo dos anos, entretanto ainda não há consenso na literatura acerca da real efetividade dos antibióticos, portanto não há consenso sobre a sua recomendação.

Palavras-chave: Rinosinusite Crônica. Sinusite Crônica. Rinosinusite. Sinusite.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FDA = Food and Drug Administration

RSC= Rinossinusite crônica

RSCcPN= Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais

RSCsPN= Rinossinusite Crônica sem Pólipos Nasais

TMC = Transporte Mucociliar

AAO-HSN = American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery
Foundation

TC= Tomografia Computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	12
2.1	OBJETIVO GERAL	12
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3	JUSTIFICATIVA	13
4	METODOLOGIA.....	14
5	RESULTADOS	15
6	DISCUSSÃO	19
6.1	OPÇÕES FARMACOLÓGICAS	19
6.1.1	Antibioticoterapia	19
6.1.2	Corticoterapia	23
6.1.3	Irrigação salina nasal.....	24
6.1.4	Terapia coadjuvante	25
6.2	MANEJO CLÍNICO.....	26
7	CONCLUSÃO	28
8	REFERENCIAS.....	29
9	ANEXOS	32
9.1	ANEXO 1.....	32

1 INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) pode ser clinicamente definida como uma resposta inflamatória da membrana mucosa que reveste a cavidade nasal e os seios paranasais, com duração superior a 12 semanas, sem resolução completa dos sintomas. A RSC pode ser subdividida em Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais (RSCcPN) e Rinossinusite Crônica sem Pólipos Nasais (RSCsPN).^{1, 2}

A RSC apresenta um impacto significativo na redução da qualidade de vida da população adulta. Quando comparados a pacientes com outras doenças crônicas como insuficiência cardíaca congestiva, angina, doença pulmonar obstrutiva crônica e lombalgia utilizando o 36-item Short Form Health Survey do Medical Outcomes Study (SF-36), pacientes com RSC apresentam um quadro álgico mais importante e maior deterioração da atividade social que aqueles com as citadas enfermidades.^{2, 3, 4}

Nos Estados Unidos, a prevalência de RSC é cerca de 2%. A prevalência é maior em mulheres, com média de 2,7% e 6,6% em grupos de idade 20 aos 29 anos e 50 aos 59 anos, respectivamente. Na Europa, em uma amostra randomizada de adultos de 15 aos 75 anos, evidenciou-se a prevalência de RSC de 10,6%, enquanto, no Canadá, a prevalência da RSC é de 5%. O Brasil carece de estatísticas de prevalência e incidência nacional relacionadas à RSC. No estado de São Paulo a prevalência de RSC em população com 12 anos ou mais é de cerca de 5,51%.^{2, 4, 5}

Histologicamente a RSCcPN mostra dano epitelial freqüente, membrana basal espessada, estroma edematoso e algumas vezes fibrótico, com reduzido número de vasos e glândulas. Há um infiltrado inflamatório com predomínio de eosinófilos. A RSCsPN é caracterizada por espessamento da membrana basal, hiperplasia de células globosas, edema subepitelial, fibrose e infiltrado mononuclear.⁶

A etiopatogenia e a fisiopatologia da Rinossinusite (RS) estão relacionadas a múltiplos fatores, que podem ser locais ou sistêmicos. Fatores que causem obstrução dos óstios sinusais (dificultando a drenagem e a ventilação),

disfunção do transporte mucociliar (TMC) e deficiência imunológica do paciente, resultando em crescimento de patógenos, poderão ser predisponentes para instalação de uma RS.⁷

Foram observados diversos fatores relacionados à RSC. Alterações do transporte mucociliar geram redução do clearance dos seios paranasais e uma inflamação crônica. Discinesias ciliares primárias, como na Síndrome de Kartagener, alterações da constituição do muco, como na Fibrose Cística, e discinesias ciliares secundárias estão associadas a quadros de RSC. A correlação entre alergia e a fisiopatologia da RSC não foi elucidada, porém, o teste de sensibilidade alérgica pode estar alterado em 60% dos pacientes com RSC. A desregulação do sistema imune inato contribui para o surgimento da RSC. O Receptor Toll-Like 2 encontra-se subexpressado em pacientes com RSC. Enquanto a Interleucina-22 encontra-se hiperexpressada em pacientes com RSCsPN. Bactérias contribuem para doença por infecção crônica, cepas resistentes à antibioticoterapia e formação de biofilmes, porém apenas metade dos pacientes em pré-operatório para RSC apresentam culturas positivas. A flora associada à RSC apresenta *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* spp, e *Pseudomonas* spp (especialmente *Pseudomonas aeruginosa*), diferente da Rinossinusite Aguda, onde predomina *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.^{4,6,8,9}

O quadro clínico se caracteriza pela presença de coriza nasal, obstrução nasal, dor/pressão na face e/ou anosmia, mais achados endoscópicos de inflamação, saída de secreção purulenta ou edema do meato médio ou região etmoidal, presença de pólipos na cavidade nasal ou meato médio, e/ou imagens radiológicas evidenciando inflamação dos seios paranasais.²

O Diagnóstico da RSC é definido por:

- inflamação sinusal, caracterizada por dois ou mais sintomas com duração maior que 12 semanas, sendo que um deles deve ser congestão/obstrução nasal ou rinorréia (anterior/ posterior) ± dor/pressão facial ± hiposmia ou anosmia.

- achados endoscópicos de pólipos nasais ± saída de secreção mucopurulenta do meato médio ± edema/obstrução mucosa de meato médio.
- achados da tomografia computadorizada de alterações da mucosa no complexo ostiomeatal ou sinusal.²

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar a evolução do tratamento farmacológico da rinosinusite crônica nos últimos quinze anos através da literatura disponível recente.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os medicamentos disponíveis para o tratamento da rinosinusite crônica nos últimos 15 anos;
- Avaliar os tratamentos estudados quanto aos efeitos positivos e negativos.

3 JUSTIFICATIVA

A rinossinusite crônica constitui-se em uma afecção bastante prevalente na população, com documentada repercussão na qualidade de vida, além do custo financeiro elevado para a saúde pública. As definições estabelecidas, bem como as metodologias das pesquisas são consideravelmente divergentes entre si.

Portanto, faz-se necessária, uma revisão da bibliografia mais recente sobre o tratamento da rinossinusite crônica, a fim de fornecer ferramentas de auxílio na tentativa de uniformizar a conduta do Otorrinolaringologista e do Clínico Geral frente a esse agravo.

4 METODOLOGIA

Para a obtenção dos artigos, adotou-se a técnica de revisão descritiva da literatura mais recente sobre rinossinusite crônica.

Foram coletados dados a partir de artigos publicados nos últimos quinze anos (2001 - 2015), utilizando artigos publicados em revistas indexadas por meio dos mecanismos de busca Pubmed, SciELO e Cochrane, tendo sido excluídos da seleção, artigos em que a amostra populacional era composta apenas por crianças, artigos que abordaram exclusivamente o tratamento cirúrgico da rinossinusite crônica e artigos em que a rinossinusite crônica tenha sido um achado secundário, sendo irrelevante para o estudo apresentado.

5 RESULTADOS

O uso de antibióticos no tratamento da RSC é um assunto controverso na literatura há algum tempo. Ao longo de anos a antibioticoterapia foi considerada tratamento de primeira escolha, isolada ou associada a terapias coadjuvantes.

Em um estudo publicado em 2013, pacientes foram tratados com mupirocina dissolvida em irrigações salinas nasais, aplicadas duas vezes por dia durante um período de três semanas, apresentaram melhora significativa em suas nasofibrolaringoscopias, além de passarem a apresentar cultura negativa para *S. aureus* após o tratamento.¹⁰

Outro estudo semelhante, publicado no mesmo período, certificou que, embora nenhum dos indivíduos que receberam placebo obteve cultura negativa para *Staphylococcus*, oito em cada nove pacientes submetidos ao uso de mupirocina permaneceram em ausência de infecção após um mês de tratamento.¹⁰

Em um estudo retrospectivo com amostra de 40 pessoas com rinosinusite crônica, realizado em 2014, cada paciente recebeu antibióticos orais durante 4-6 semanas e um curso de 10 dias de esteróides sistêmicos. Trinta e seis dos 40 pacientes apresentaram melhora clínica e radiográfica. Às 8 semanas, 24 dos 40 pacientes sustentaram a melhora e um terço dos pacientes apresentou recidiva em 2 meses ou menos. Esse estudo mostra que a instituição da terapia com antibióticos conduz a um breve período de alívio dos sintomas, seguido, logo após sua interrupção, de recorrências em grande parte dos pacientes.¹¹

Nessa época houve numerosos trabalhos contrapondo a competência antibiótica na terapêutica da RSC. Foi avaliado o uso da amoxicilina com clavulanato em detrimento ao uso da ciprofloxacina, em que o segundo foi tido como mais bem tolerado, gerando menos efeitos colaterais gastrointestinais. Além disso, pacientes submetidos ao uso desse antibiótico foram mais propensos à cura bacteriológica em relação àqueles que receberam amoxicilina-clavulanato.¹¹

Outra pesquisa comparou a eficácia da amoxicilina-clavulanato em relação à cefuroxima, sem concluir diferença significativa na clínica ou na cura bacteriológica. No entanto, os pacientes em uso de cefuroxima foram mais propensos a recorrência durante o período de acompanhamento do que aqueles submetidos à amoxicilina-clavulanato.¹¹

Diversos estudos, desde 2008, avaliaram especialmente os antibióticos da classe dos macrolídeos, que aparentemente, teriam alguma ação antiinflamatória.⁶

Nessa época, estudos confirmaram que os macrolídeos inibem o gene de expressão das interleucinas para IL-6 e IL-8, além de inibir a molécula de adesão intercelular essencial para o recrutamento de células inflamatórias.⁶

Também em 2008 foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, com uma amostra de 90 pacientes, e um acompanhamento de 1 ano, comparando a terapia com eritromicina durante 3 meses em relação à cirurgia endoscópica. Essa pesquisa concluiu que tanto a terapia com macrolídeos quanto a cirurgia, resultaram em significativa melhora dos sintomas (Evidência Ib), não havendo diferença entre os dois grupos nem entre paciente com RSCsPN e RSCcPN.⁶

Em um estudo publicado em 2014, 45 pacientes apresentando RSC foram tratados com 400 mg de claritromicina por dia, durante 8-12 semanas. Observou-se que 71% dos pacientes submetidos à terapêutica com macrolídeos durante oito a doze semanas, relataram melhora sintomática significativa por mais outras doze semanas. Há evidências de que pacientes que apresentaram persistência da doença após a cirurgia endoscópica sinusal ou que não respondem aos corticosteróides podem ter sucesso com o uso de macrolídeos.¹¹

Entretanto, outro estudo, também publicado em 2014, entende que não há suporte para o tratamento com macrolídeos em pacientes com rinossinusite crônica na ausência de níveis altos de IgE, visto que houve falhas do tratamento padrão.¹²

Estudos demonstram os benefícios do uso de corticoterapia oral por curto prazo no tratamento da RSC.

Em um ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado por placebo de 2006, pacientes com diagnóstico endoscópico de polipose nasal receberam 50 mg de prednisolona diariamente por 14 dias ou placebo. O ensaio clínico concluiu que houve melhora significativa dos sinais e sintomas após esse curto período de corticoterapia oral, indicando seu uso para pacientes com polipose nasal sintomática.¹³

Uma revisão sistematizada sobre o uso de corticoterapia oral no manejo clínico de rinosinusite crônica com e sem pólipos nasais de 2013, concluiu que seu uso nos casos de RSCsPN é facultativo, devido ausência de fortes evidências. Este estudo recomenda veementemente o uso da corticoterapia oral para pacientes com RSCcPN.¹⁴

A corticoterapia tópica demonstrou seus benefícios para o tratamento da RSC em diversos estudos.

Uma revisão sistematizada sobre o uso de corticoterapia tópica intranasal para o tratamento de rinosinusite crônica de 2008 concluiu que o uso de corticóides tópicos apresentou benefícios no tratamento de pacientes com RSCcPN. Foi concluído que mais estudos são necessários para sua indicação no tratamento de pacientes com RSCsPN.¹⁵

Uma meta-análise publicada na Cochrane em 2011 avaliou os efeitos da corticoterapia tópica intranasal em pacientes com rinosinusite crônica sem pólipos nasais, utilizando ensaios clínicos randomizados, onde pacientes foram submetidos à corticóides em comparação a placebo, a ausência de tratamento, ou a corticóide tópico alternativo no tratamento. O estudo concluiu que a corticoterapia tópica demonstrou benefícios no tratamento da RSCsPN com mínimos efeitos colaterais.¹⁶

Uma revisão sistematizada da Cochrane de 2012, que utilizou apenas ensaios clínicos randomizados que avaliavam a eficácia de corticoterapia tópica em pacientes com RSCcPN, concluiu que seu uso é recomendado, sendo seus efeitos colaterais mínimos. O estudo demonstrou uma melhora dos sintomas, redução do tamanho dos pólipos e prevenção da recorrência dos pólipos, no pós-cirúrgico, desses pacientes.¹⁷

Um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo de 2015 avaliou os efeitos da budesonida nasal no tratamento de pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais. Sessenta pacientes foram randomizados para receberem a terapia por nebulização com budesonida por 14 dias ou placebo. O estudo concluiu que o uso de budesonida nasal por curto período de tempo foi efetivo e seguro no tratamento da RSCcPN, pois houve regulação do remodelamento, expressão de citocinas e redistribuição de células T.¹⁸

A irrigação nasal com solução salina é um importante pilar no tratamento da RSC. Sua efetividade é comprovada por estudos ao longo dos anos.

Uma revisão sistemática da Cochrane de 2007 avaliou a efetividade e segurança o uso da irrigação nasal com solução salina no manejo clínico da rinossinusite crônica. Foram revisados ensaios clínicos randomizados que comparavam a solução salina à placebo, à ausência de tratamento e à outros tratamentos. O estudo concluiu que há evidência de benefício da irrigação nasal com solução salina no tratamento da RSC. Há evidências que a solução hipertônica apresenta melhoras objetivas dos sinais da RSC sobre a solução isotônica, mas seus efeitos nos sintomas são menos claros.¹⁹

Uma revisão sistematizada de 2013 avaliou o uso da irrigação nasal com solução salina sozinha e em combinação com antibióticos e corticóide no tratamento da RSC. O estudo concluiu que existe evidência demonstrando a eficácia da irrigação nasal com solução salina no tratamento da RSC. Não há evidências suficientes demonstrando benefícios claros da antibioticoterapia tópica em pacientes com RSC. Corticoterapia tópica intranasal foi eficaz no tratamento de RSCcPN, mas não no da RSCsPN.²⁰

As terapias adjuvantes no tratamento da RSC apresentam seus benefícios.

Um estudo de meta-análise foi realizado em 2013 que avaliou a efetividade dos antagonistas de leucotrienos no manejo clínico de pacientes com RSCcPN. O uso de antileucotrienos demonstrou benefícios limitados no tratamento da RSCcPN, sendo indicados na terapia adjuvante.²¹

6 DISCUSSÃO

6.1 OPÇÕES FARMACOLÓGICAS

6.1.1 Antibioticoterapia

A escassez de estudos controlados acerca da real eficácia de cada classe medicamentosa disponível para o tratamento da RSC dificulta a elaboração de um consenso global ou de um algoritmo sucinto para guiar a conduta do médico frente a esse agravo. Por ser uma condição clínica heterogênea, em termos da terminologia e definição do quadro clínico na literatura, a concepção e interpretação de ensaios clínicos de RSC fica prejudicada, coibindo a normatização de definições clínicas e laboratoriais úteis na medição da resposta terapêutica. Somente em 2006, a *FDA* incluiu a RSC nos seus guidelines de RS, quando se deu o início da validação de alguns estudos de RSC, o que também pode explicar a deficiência de dados clínicos confiáveis no que diz respeito a essa afecção.⁸

Embora a exata etiologia da inflamação associada à RSC ainda seja indefinida, a presença de bactérias no nariz e seios paranasais está bem documentada. Portanto, pode-se presumir que as bactérias provavelmente participam direta ou indiretamente no desenvolvimento e manutenção da RSC. Apesar de esta questão permanecer obscura, a antibioticoterapia vinha sendo considerada a terapia mais frequente no tratamento da RSC.⁷

Em 2001, acreditava-se que as alterações inflamatórias da mucosa relacionadas à RSC tornavam-se persistentes, e, quão maior fosse a vigência do processo infeccioso, maiores as possibilidades de que essas alterações se tornassem irreversíveis. Os antibióticos orais eram apontados como terapia de escolha para o tratamento da doença.^{6, 22}

Considerando a maior prevalência de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus coagulase* negativos nos quadros crônicos e a possível associação com bactérias anaeróbias, a clindamicina ou a combinação de amoxicilina com clavulanato de potássio era considerada uma boa opção terapêutica. A

utilização do metronidazol associado a uma cefalosporina de primeira geração (cefalexina) ou segunda geração (cefprozil, axetil cefuroxime, cefaclor), ativas contra *Staphylococcus aureus*, bem como as fluoroquinolonas respiratórias também eram utilizadas na RSC.^{1, 6, 22}

Em 2008, a terapêutica antimicrobiana passou a ser considerada coadjuvante. Diversos trabalhos demonstraram ser efetivo o uso de baixas doses de macrolídeos por período prolongado (cerca de 6 meses) no tratamento da RSC em associação tanto ao tratamento cirúrgico quanto ao uso de glicocorticóides, com melhora dos sintomas variando entre 60% a 80%. As evidências *in vitro* acerca dos efeitos antiinflamatórios dos macrolídeos vêm aumentando. Além disso, há evidências *in vitro*, bem como em experiências clínicas, de que os macrolídeos reduzem a virulência e o dano tecidual causado pela colonização crônica bacteriana, sem erradicar a bactéria. Entretanto, o tratamento com baixas doses de macrolídeos por tempo prolongado deve ser considerado apenas em casos selecionados, na falha no tratamento com corticóides.^{6, 12}

Também em 2008, foram publicados trabalhos envolvendo aplicação tópica de antibióticos nas agudizações da RSC. Diversos pesquisadores avaliaram em diferentes estudos a efetividade da antibioticoterapia tópica, alcançando diretamente os seios paranasais através de sprays ou nebulizações, em pacientes refratários ao tratamento clínico e cirúrgico de RSC, obtendo resultados positivos em mais de 80% dos casos. Entretanto, parte desses estudos associou aos antibióticos, corticóides ou solução salina, verificando que a terapia tópica é um método seguro e eficaz, tornando-se uma alternativa no tratamento desses pacientes, independente da adição de antibióticos.⁶

Em 2011, foi instituído que o manejo da RSCsPN seria semelhante ao da RSCcPN, exceto pelo fato de a última apresentar contraindicação ao uso de antibióticos. Além disso, nesse período a recomendação da antibioticoterapia em RSC foi tida como controversa, apesar de a utilização dessa classe de medicamento, possivelmente, se fazer necessária nos casos de exacerbações agudas.⁸

Em 2013, foi novamente aferida a contribuição da antibioticoterapia através da sua capacidade de diminuir a carga de superantígenos bacterianos ou através

dos seus efeitos anti-inflamatórios intrínsecos. Constatou-se que a utilização de antibióticos deve ser avaliada a cerca dos perigos de estimular a expansão de resistentes bactérias, uma vez que estas residem em biofilmes e nunca poderão ser erradicadas, funcionando como gatilho para as futuras e inevitáveis exacerbações, e enfim, se tornarão resistentes ao tratamento. De modo semelhante, foi visto que antibióticos tópicos também são, na maioria das vezes, ineficazes quando utilizados como monoterapia e em doses usualmente prescritas.¹⁰

Ainda em 2013, avaliou-se a eficácia da mupirocina em pacientes pós-cirúrgicos que apresentaram culturas guiadas por endoscopia positivas para *Staphylococcus aureus*, reforçando, outra vez, a provável ação antibiótica em relação ou a terapêutica de uma exacerbação aguda ou a redução de superantígenos *Staphylococcus*-associados

Apesar de haver múltiplos estudos envolvendo a comparação da eficácia entre antibióticos orais no tratamento da RSC, até 2014 em nenhum deles haviam sido realizados randomização ou controle com placebos. Ademais, ainda que frequentes, de modo geral, essas pesquisas avaliaram a antibioticoterapia em combinação com corticoterapia nasal e/ou sistêmica, lavagens nasais, anti-histamínicos, entre diversos outros tratamentos. Exatamente por esse motivo, é complicado determinar qual dos agentes prescritos está, de fato, levando a melhora clínica.¹¹

A literatura publicada nesse período compreende, ainda, artigos a respeito da terapia com macrolídeos. Foi demonstrado que essa classe de antibióticos, sobretudo a eritromicina, a claritromicina e a roxitromicina, reduzem a produção de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-8 e TNF- α) e o recrutamento de neutrófilos, limitam a atividade eosinofílica, além de melhorar a função mucociliar. Clinicamente há um conjunto de reduções nos sintomas, sobretudo relacionados a um decréscimo na viscosidade e na quantidade de secreções sinonasais. Além disso, em doentes com RSCcPN, ocorre redução do tamanho dos pólipos nasais. Nesses pacientes os níveis de IL-8 foram consistentemente reduzidos quando houve a diminuição do tamanho dos pólipos, e permaneceram elevados em pacientes cujos pólipos não encolheram. Assim,

parece haver algum fator modulador ainda desconhecido em relação à eficácia dos macrolídeos, visto que um subconjunto de pacientes não apresentam resposta clínica mensurável ao uso desses agentes.^{6, 11}

A endoscopia nasal é recomendada nos casos de pacientes com RSC, além de culturas do meato médio, a fim de documentar a infecção persistente, determinar presença de agentes patogênicos resistentes, e principalmente estabelecer a cobertura antibiótica adequada. Ainda que, na maior parte dos casos, os antibióticos não tenham demonstrado ser proveitosos na melhora dos sintomas em crianças ou adultos com rinosinusite crônica.²²

Em pacientes que apresentam obstrução nasal crônica por pólipos ou patologias que geram disfunção mucociliar crônica - como, por exemplo, a fibrose cística -, é possível que a duração do tratamento instituído necessite ser prolongada a fim de possibilitar a penetração dos medicamentos no seio obstruído. Entretanto, muitas vezes, apesar da aplicação de antibioticoterapia adequada por períodos prolongados, a rinosinusite pode não responder ao tratamento. Nesses casos, o óstio obstruído pode precisar ser cirurgicamente aberto para proporcionar alívio ao paciente.²²

Grande parte dos estudos publicados em 2015 não recomenda o emprego de antibióticos tópicos ou intravenosos no tratamento da RSC com polipose nasal. Em vez disso, recomenda-se selecionar os antibióticos orais mais adequados ao caso, sobretudo da classe dos macrolídeos, que podem ser benéficos em consequência aos seus efeitos antiinflamatórios.²³

Pelo fato de a RSC ser imunologicamente e microbiologicamente diversificada, é fácil compreender que as estratégias atuais de tratamento usando corticosteróides em monoterapia ou em combinação com os antibióticos são bem sucedidas. Alguns pacientes se recuperam completamente sem recorrência das exacerbações, embora 10-25% dos pacientes necessitem repetir tratamento.²⁴

Apesar de a escolha dos antibióticos dirigida por cultura vir demonstrando algum sucesso, a recorrência da doença após a administração antibiótica direcionada ainda é comum. Os pacientes que não respondem ao tratamento

clínico são candidatos à cirurgia funcional endoscópica (CFE), que tem como objetivo remover o tecido polipóide e proporcionar a abertura dos óstios a fim de facilitar a drenagem do seio nasal. Enquanto alguns pacientes reconstituem sua microbiota nativa e epitélio saudável após serem submetidos à CFE, não é raro que pacientes necessitem de revisão cirúrgica.²⁴

6.1.2 Corticoterapia

Medidas terapêuticas que visam a reduzir a intensidade e morbidade dos sintomas constituem pilares imprescindíveis para o tratamento das rinosinusites. Em 2001, o uso de corticóides sistêmicos, descongestionantes nasais e lavagem nasal com solução salina isotônica ou hipertônica eram utilizados em paralelo à antibioticoterapia. Hoje, diversos trabalhos demonstram a importância de outras classes medicamentosas para compor a terapêutica e conduta médica no tratamento das RSC.¹

Os corticosteróides sistêmicos e tópicos apresentam ação anti-inflamatória hormonal promovendo a redução do edema, a facilitação da drenagem e a manutenção da permeabilidade dos óstios, reduzindo os sintomas das RS. Eles demonstram maior efetividades dos casos de RSCcPN, apesar da literatura demonstrar boa evidência do seu uso nos quadros de RSCsPN e no tratamento pós-operatório.^{6, 23}

Os corticosteróides agem suprimindo a ação de quimiocinas, que são produzidas pelas células da mucosa nasal e epitélio do pólipio. Eles reduzem a viabilidade e ativação dos eosinófilos, exercendo antagonismo à reação inflamatória. Os corticóides ativam receptores intracelulares de glicocorticóides (GR α e β), aumentando a transcrição gênica anti-inflamatória ou reprimindo a pró-inflamatória.^{6, 23}

A corticoterapia oral com prednisona, prednisolona, dexametasona, betametasona ou deflazacort deve ser recomendada por períodos curtos (uma semana) devido aos efeitos colaterais inerentes ao uso prolongado. Estudos demonstram que seu uso na RSCcPN reduzem o tamanho dos pólipos nasais e têm melhor efeito sobre o olfato. Os resultados da corticoterapia são

reversíveis. A associação da terapia sistêmica e tópica é indicada para melhores resultados no tratamento da RSC. ^{6, 13, 14}

Estudos evidenciam a eficácia na redução dos sintomas nasais em pacientes com RSC que fizeram uso de corticoterapia tópica via nasal. A corticoterapia tópica nasal apresenta boa ação local e baixa absorção sistêmica. Mometasona, fluticasona, budesonida, tramcinolona e beclometasosa apresentam menos biodisponibilidade, por ordem crescente. Estudos demonstram que o uso de budesonida nasal (0,5 mg duas vezes ao dia) não suprimiu o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e não reduziu níveis de cortisol sérico ou urinário de 24 horas, demonstrando sua segurança para uso em pacientes com RSC. O uso prolongado dos corticóides tópicos nasais confere maior chance de efeitos adversos, como epistaxe, cefaléia e prurido nasal. A American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery Foundation (AAO-HNS) determinou que em 8-12 semanas o paciente deve apresentar melhora clínica dos sintomas, porém a duração do tratamento deve ser uma decisão baseada na clínica do paciente e experiência clínica do médico. ^{15, 16, 18, 20, 23}

Os efeitos colaterais do uso prolongado dos corticóides é freqüente e incluem a supressão do eixo hipotálamo-hipófise, osteoporose, catarata e glaucoma. As contraindicações ao seu uso são as doenças dispépticas, hipertensão e diabetes. ⁶

6.1.3 Irrigação salina nasal

O aparelho mucociliar é o principal mecanismo de defesa inespecífica das vias aéreas superiores. O muco adsorve as partículas e microorganismos da corrente aérea. A viscoelasticidade do muco, o batimento ciliar e o acoplamento entre os cílios e o muco garantem o transporte mucociliar (TMC).

As doenças das vias aéreas alteram a mucosa nasal, modificando a viscoelasticidade das secreções, culminando com falha do TMC. A alteração do transporte mucociliar favorece a colonização bacteriana, que lesiona o epitélio subjacente. Algumas condições alteram o TMC, predispondo pacientes a

quadros de RS. Dentre elas estão as Síndrome de Kartagener, Fibrose Cística e discinesia ciliar primária.^{6, 23}

A irrigação nasal com solução salina, seja ela isotônica 0,9% ou hipertônica 3%, atua melhorando a função mucociliar, reduzindo o edema da mucosa nasal e fazendo remoção mecânica de detritos infecciosos, alérgenos, muco e bactérias dos seios da face e das cavidades nasais. Revisões sistemáticas evidenciam melhora do quadro clínico em pacientes com RSC que fizeram uso de irrigação nasal com solução salina. Indicando seu uso como tratamento farmacológico coadjuvante e no pós operatório da RSC.^{6, 19, 23}

A frequência e modo de aplicação da irrigação nasal são incertos, apesar de sua eficácia estar comprovada. As soluções salinas hipertônicas (até 3%) aumentam a frequência do batimento ciliar, reduzem o edema da mucosa nasal, pela desidratação tissular, melhorando o TMC e a obstrução nasal. Há indicação do seu uso como tratamento coadjuvante da RSC e nos pós-operatórios das cirurgias nasossinusais. Não há evidência de superioridade entre uma solução ou outra.^{6, 18, 19, 25}

6.1.4 Terapia coadjuvante

Os anti-histamínicos são prescritos para pacientes com RSC, apesar de não apresentarem maior embasamento científico. Eles reduzem a coriza, espirros e obstrução. São indicados, especialmente, nos casos de associação com Rinite Alérgica.⁶

Mucolíticos são fármacos que modificam a consistência das secreções do aparelho respiratório, facilitando o seu transporte e eliminação. Seu uso está ligado a uma redução no período de tratamento da RSC.⁶

Os leucotrienos são mediadores inflamatórios presentes em várias doenças do trato respiratório. Uma revisão sistemática demonstrou melhora dos sintomas, redução do tamanho dos pólipos e melhora dos parâmetros imunológicos com o uso de antileucotrienos no tratamento da RSCcPN.^{6, 21}

6.2 MANEJO CLÍNICO

O quadro clínico da RSC é bastante variável no que diz respeito à severidade e à prevalência da doença. Os principais sintomas são drenagem nasal mucopurulenta, congestão nasal e dor/pressão/obstrução facial ou hiposmia. A presença de 2 ou mais desses sinais ou sintomas com duração superior a 12 semanas são sensíveis para o diagnóstico de RSC, porém são pouco específicos. Os diagnósticos diferenciais para RSC incluem rinite alérgica, rinite vasomotora, rinite eosinofílica não alérgica, deformidade do septo nasal e patologias neurológicas como cefaléias vasculares, enxaqueca e neuralgia do trigêmeo.²³

Um estudo abordou a prevalência de RSC em pacientes que apresentavam quadro clínico compatível com a doença, utilizando imagens de tomografia computadorizada como critério diagnóstico, que evidenciou uma variação da prevalência de 65% a 80%. Portanto a documentação da inflamação é necessária para conclusão diagnóstica.²⁶

O exame da cavidade nasal pode ser feito por rinoscopia, - uma opção de baixo custo e que apresenta menor risco para o paciente, porém com menor sensibilidade -, endoscopia nasal ou tomografia computadorizada. Ambas a endoscopia e a tomográfica computadorizada apresentam acurácia semelhantes. Achados de um ou mais dos seguintes evidenciam inflamação: muco purulento ou edema do meato médio ou região etmoidal anterior, pólipos na cavidade nasal ou meato médio, imagem radiológica evidenciando inflamação de seios paranasais.

A prevalência exata de pólipos nasais em pacientes com RSC é desconhecida. Porém, estudos demonstram uma prevalência de 4% de pacientes com RSCcPN. A tomografia define a extensão dos pólipos na topografia nasal, a estrutura óssea subjacente e a integridade das cavidades orbitais e cranianas. Pacientes previamente submetidos a cirurgias ou que apresentavam RSC de longa data podem apresentar variações anatômicas dos seios paranasais. A presença de pólipos nasais unilaterais pode ser um sinal de RSC, apesar de ser menos freqüente que pólipos bilaterais. Patologias como carcinoma, papiloma e sinusite fúngica alérgica podem se apresentar com os mesmos

sinais da RSC. Essas requerem uma avaliação diagnóstica minuciosa e tratamento diferente da RScPN. É necessário realizar biópsia do tecido para diagnosticar o pólipos nasal e excluir o diagnóstico de outras doenças.²⁷

O uso tópico ou intravenoso de antibióticos para a RSCcPN e RSCsPN não é recomendado. Porém, seletos antibióticos orais, especialmente os macrolídeos, são indicados devido sua ação anti-inflamatória. A antibioticoterapia a longo prazo com macrolídeos é indicada para pacientes com RSCsPN que não responderam a terapia com corticóides nasais ou irrigação nasal com solução salina (nível de evidência 1b e grau de recomendação C). Um estudo realizado em 2013 concluiu que a antibioticoterapia com doxiciclina durante 3 semanas é indicada em pacientes com RSCcPN, por apresentarem redução do tamanho dos pólipos e da secreção nasal (nível de evidência 1b e grau de recomendação C). Além disso, nesses pacientes está indicado o uso de macrolídeos em longo prazo, segundo estudos publicados em 2015.^{28, 29}

A corticoterapia tópica em longo prazo está indicada para pacientes com polipose nasal. Em caso de ausência de resposta clínica ao uso de corticóide nasal por 3 meses, é recomendado o uso de corticóide oral em curto prazo. O uso de corticóides nasais como budesonida também se mostrou eficaz no tratamento da RSCcPN.^{13, 14, 15, 20, 30}

Irrigação nasal com solução salina e corticóides tópicos intranasais são importantes etapas para o tratamento dos sintomas e melhoria da qualidade de vida dos pacientes com RSC.^{16, 19}

A abordagem de doenças crônicas associadas à RSC como a asma, fibrose cística, imunodeficiência e discinesia ciliar altera o tratamento e manejo clínico da RSC. Excetuando-se a asma, essas patologias são raras e suas investigações devem ser individualizadas dependendo da história clínica e exame físico de cada paciente. O fluxograma do manejo clínico da RSC pode ser visualizado no Anexo 1.

7 CONCLUSÃO

Diante da pesquisa de revisão bibliográfica, conclui-se que o tratamento farmacológico da RSC sofreu diversas alterações significativas ao longo dos últimos anos. A atual utilização de antibióticos é baseada em sua conotação antiinflamatória, o que alterou a classe de escolha dessa droga. Além disso, terapias com corticóides e irrigação nasal com solução salina se mostraram bastante efetivas em detrimento à antibioticoterapia, que no passado foi considerada como principal escolha no tratamento farmacológico da rinosinusite crônica.

Considerando que as atuais estratégias de tratamento não fornecem controle dos sintomas em até um terço dos pacientes com RSC, fica evidente a necessidade de buscar outras modalidades de tratamento. Portanto, é necessário realizar um expressivo ensaio randomizado e controlado em uma população bem fenotipada para RSC para avaliar a função e a eficácia das variadas classes de antibióticos, bem como estudos que avaliem separadamente a real eficácia das terapias coadjuvantes como antileucotrienos, mucolíticos e anti-histamínicos.

8 REFERENCIAS

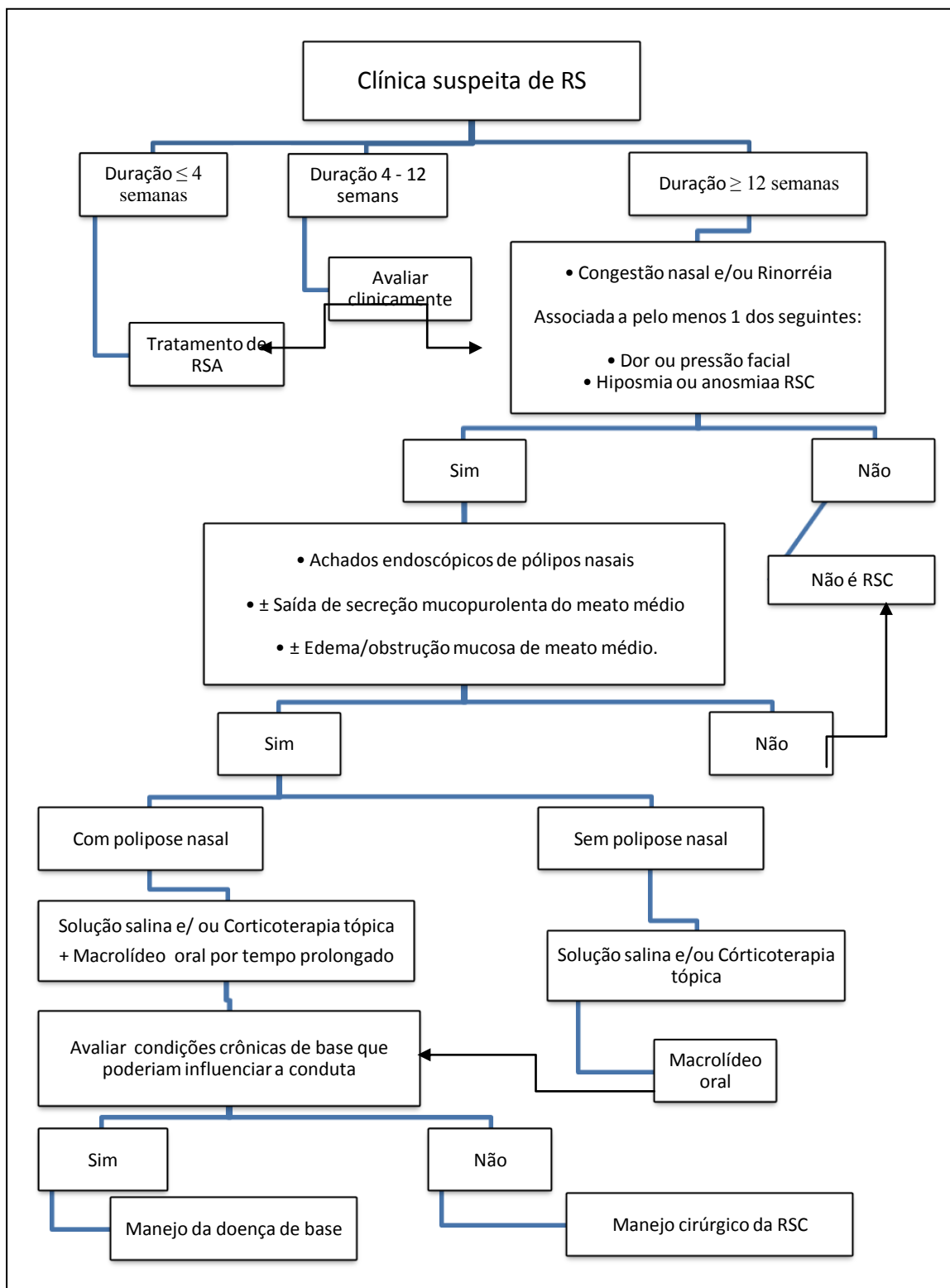
1. Sakano E, Weckx LLM, Sennes LU. Diagnóstico e Tratamento da Rinossinusite. Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. 2001.
2. Piromchai P, Kasemsiri P, Laohasiriwong S. Chronic rhinosinusitis and emerging treatment options. *International Journal of General Medicine*. 2013;6:453–464.
3. *American Journal of Rhinology & Allergy* March–April 2012, Vol. 26, No. 2
4. Kaplan A, et al. Canadian guidelines for chronic rhinosinusitis. *Canadian Family Physician*. 2013;59.
5. Pilan, Renata. Prevalência da rinossinusite crônica através de inquéritos domiciliares na cidade de São Paulo. Tese de Doutorado Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Otorrinolaringologia. Orientador: Richard Louis Voegels. 2014.
6. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*. 2008;7:6-59.
7. Detwiller KY, Smith TL, Alt J, et al. Differential expression of innate immunity genes in chronic rhinosinussites. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;5:374-377.
8. Meltzer E, Hamilos D. Rhinosinusitis diagnosis and management for the Clinician: A Synopsis of Recent Consensus Guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(5):427-443.
9. Wang X, Gao M, Xu Y, et al. Expression of interleukin-22 and its significance in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5709-5716.
10. Kennedy L, Borish L. Chronic rhinosinusitis and antibiotics: The good, the bad, and the ugly. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2013;27(6):467-472.
11. Russell P, Bekeny J. Oral antibiotics and the management of chronic sinusitis: what do we know? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;22(1):22-6.

12. Cervin, Anders, Wallwork, et al. (2014) Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2014;14 3:416.1-416.7.
13. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:128-133.
14. Poetker DM, Jakubowski LA, Lal D. Oral corticosteroids in the management of adult chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;3:104-120.
15. Joe SA, Thambi R, Huang J. A systematic review of the use of intranasal steroids in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139:340-347.
16. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, et al. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD009274.
17. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, et al. Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD006549.
18. Wang C, Lou H, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:922-929.
19. Harvey R, Hannan SA, Badia L, et al. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;3:CD006394.
20. Wei CC, Adappa ND, Cohen NA. Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2347-2359.
21. Wentzel J, Soler Z, DeYoung K, et al. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: A meta-analysis and systematic review. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27:482-489.

22. DeCastro A, Mims L, Hueston. Rhinosinusitis Primary Care: Clinics in Office Practice; 2014;41:47-61.
23. Rosenfeld R, Piccirillo J, Chandrasekhar S, et al. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2015;152(2s):s1-s39.
24. Cope E, Lynch S. Novel microbiome-based therapeutics for chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2015;15(3):504.
25. Jeffrey D, Ramakrishnan V, Chiu G. The role of topical therapies in the treatment of chronic rhinosinusitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2011; 77(6): 680-681.
26. Cady RK, Dodick DW, Levine HL, et al. Sinus headache: a neurology, otolaryngology, allergy, and primary care consensus on diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2005;80:908-916.
27. Lange B, Holst R, Thilising T, et al. Quality of life and associated factors in persons with chronic rhinosinusitis in the general population. Clin Otolaryngol. 2013;38(6):474-480.
28. Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, et al. Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: a evidenced-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3:31-47.
29. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl. 2012;50:1-298.
30. 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;20:26-30

9 ANEXOS

9.1 ANEXO 1



Fonte adaptada: Richard M. Rosenfeld, et al. Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 2015; 152(2S) S1 S39, doi:10.1177/0194599815572097