

Rinossinusite Aguda Bacteriana: Tratamento

*Autoria: Associação Brasileira de
Otorrinolaringologia
Associação Brasileira de Alergia e
Imunopatologia*

Elaboração Final: 30 de janeiro de 2012

Participantes: Pádua FGM, Sakano E, Bezerra T, Bezerra APCA, Romano FR, Neves MC, Veiga F, Pilan RRM, Sá LCB, Estevão BD, Santos RP, Kosugi EM, Ortiz E, Roithmann R, Andrade N, Bolzan TV, Hirai ER, Prata AAS, Izu SC, Rosário N, Hueb MM, Becker H, Lubianca J, Araújo E, Lessa M, Tabasnik M, Menon M, Piltcher O, Cavalcanti PO, Meirelles R, Almeida W, Castro Jr NP, Freitas MR, Pignatari S, Weckx LLM (*in memorian*), Dolci JEL, Anselmo-Lima WT, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram realizadas buscas ativas nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, DARE, utilizando os seguintes termos descritores (*MeSH terms*): *sinusitis, rhinitis, acute disease, bacterial infections, maxillary sinus, maxillary diseases, respiration disorders, paranasal sinus diseases, paranasal sinuses, sodium chloride, saline, saline solution, saline solution, hypertonic; therapeutic irrigation, nasal lavage, irrigation, lavage fluid, isotonic solutions, nasal douche, administration, intranasal; administration, oral; administration, inhalation, saline nasal spray, nebulizers and vaporizers, therapeutic use*, adverse effects, nasal decongestants, expectorants, histamine H1 antagonists, anti-allergic agents, loratadine, sympathomimetics, anti-inflammatory agents, non-steroidal, analgesics, anti-inflammatory, anti-inflammatory agents, cyclooxygenase inhibitors, naproxen, nimesulide, steroids, glucocorticoids, budesonide, anti-bacterial agents, anti-infective agents, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Bacteria, Anaerobic; penicillins, amoxicillin, drug therapy, therapeutic use, drug administration schedule, combined modality therapy, treatment outcome, otorhinolaryngologic surgical procedures, surgical procedures, minimally invasive; surgery, paracentesis, punctures, drainage, antrostomy, sinusotomy, sinuplasty, decompression, surgical; endoscopy, balloon dilatation, video-assisted surgery, video navigation, videotape recording, surgery, computer-assisted; lamina papyracea, basal lamella, debridement, abscess, abscess/surgery, orbital diseases, severity of illness index, quality of life, complications, prognosis.* Após obtenção do texto completo e avaliação crítica dos trabalhos recuperados, foram selecionados os artigos relativos às perguntas que originaram as evidências que fundamentaram a presente diretriz. Para aumentar a sensibilidade da busca, outras referências foram obtidas de forma não-sistemática, por meio busca manual de artigos que demonstravam ter importância para a diretriz.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Orientar otorrinolaringologistas e clínicos em atenção primária no tratamento da rinosinusite bacteriana aguda, identificando os benefícios de cada arsenal terapêutico disponível.

CONFLITO DE INTERESSE

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 21.

INTRODUÇÃO

A incidência da rinossinusite aguda bacteriana (RSAB) parece não ser bem definida. As estatísticas americanas demonstram que, em 2007, 26 milhões de indivíduos foram afetados pela doença, representando 12,9 milhões de consultas médicas.

Cientes de que 95% das RSAB são precedidas por uma infecção viral das vias aéreas superiores (IVAS), como gripe e resfriado, e que 0,5% a 5% das IVAS evoluem para um quadro de RSAB, podemos prever a alta incidência da mesma; especialmente quando sabemos que adultos imunocompetentes podem apresentar 3 a 5 episódios de IVAS em um ano, e crianças imunocompetentes 6 a 10 episódios de IVAS em um ano. Nos EUA, as rinossinusites representam 9% de todas as prescrições de antibióticos em crianças e 21% de todas as prescrições de antibióticos em adultos.

A preocupação com o uso indiscriminado de antibióticos e a resistência bacteriana é mundial; e o problema surge quando se detecta que aproximadamente 50 milhões de prescrições com antibióticos, nos EUA, para a rinossinusite são desnecessárias, uma vez que são voltadas para infecção viral e não-bacteriana. Esses dados são confirmados por meta-análises que sugerem história natural favorável e benefício moderado com uso de antibióticos para uma RSAB não complicada, com a necessidade de tratar 7 a 15 pacientes para que um tenha benefício. Quando o paciente segue um algoritmo mais seletivo para tratamento com antibiótico, o benefício é maior, sendo necessário tratar somente 3 pacientes para que 1 alcance o benefício esperado^{1,2}(A). Dessa forma, observa-se que o diagnóstico inadequado gera um aumento errôneo do diagnóstico de RSAB, levando a prescrições desnecessárias de antibióticos. Esta diretriz discutirá como tratar adequadamente a rinossinusite aguda.

As seguintes perguntas serão respondidas:

1. A solução salina isotônica nasal é efetiva no tratamento da RSAB?
2. A solução hipertônica nasal é efetiva no tratamento da RSAB?
3. Os mucolíticos são efetivos no tratamento da RSAB?
4. Os anti-histamínicos orais são efetivos no tratamento da RSAB?

5. Descongestionantes orais (associados ou não a anti-histamínicos) e tópicos são efetivos na RSAB?
6. Os anti-inflamatórios não-hormonais são efetivos no tratamento da RSAB?
7. Os corticoides orais são efetivos no tratamento da RSAB?
8. Os corticoides tópicos nasais são efetivos no tratamento da RSAB como monoterapia?
9. Corticoides tópicos nasais são efetivos no tratamento da RSAB quando associados a antibióticos orais ou tópicos?
10. Os antibióticos são efetivos no tratamento da RSAB?
11. Qual é a indicação de cirurgia no tratamento da RSAB?

1. A SOLUÇÃO SALINA ISOTÔNICA NASAL É EFETIVA NO TRATAMENTO DA RSAB?

O trato respiratório é protegido das infecções por meio de uma camada do epitélio pseudo-estratificado ciliado e uma camada de muco (gel e sol) que reveste a cavidade nasossinusal. Partículas estranhas são presas na camada de muco e propelidas para nasofaringe. O *clearance* mucociliar é o primeiro estágio do mecanismo de defesa do hospedeiro e desempenha um importante papel na proteção contra infecção e estímulos externos. O transporte mucociliar é regulado pela quantidade e propriedades reológicas do muco e pela atividade ciliar. Disfunção no transporte mucociliar agrava ou precipita o desenvolvimento de várias doenças nasais³(B).

Há mais de um século a solução isotônica salina é utilizada pelos médicos ocidentais como parte do tratamento das doenças nasossinuais. É um meio que enxagua a cavidade nasal com solução salina, facilitando sua limpeza⁴(A).

A irrigação nasal é comumente prescrita para pacientes com rinosinusite aguda e crônica e após cirurgia endoscópica nasal, a fim de melhorar a função mucociliar, diminuir o edema mucoso e mediadores inflamatórios e auxiliar na remoção mecânica do muco espesso. Ela provoca o aumento do contato da medicação tópica com a mucosa, além de melhorar a penetração e biodisponibilidade de medicações tópicas³(B). A solução isotônica foi a primeira a ser introduzida para irrigação nasal e, recentemente, a solução hipertônica foi popularizada, ao reduzir o edema e melhorar o transporte mucociliar⁵(A).

É comum o uso de medicações combinadas para o tratamento da RSAB. Acredita-se que o uso de solução salina isotônica nasal pode melhorar a qualidade de vida, diminuir os sintomas e o uso das medicações na RSAB⁶(D).

Crianças de 3 a 12 anos (média de 5 anos) com RSAB não grave, diagnosticadas clínica e radiologicamente, foram separadas randomicamente em um grupo que utilizou (sem definição de tipo, dose e tempo) antibiótico, mucolítico e descongestionante nasal associados à lavagem nasal com seringa de 15 a 20 ml com solução isotônica, 1 a 3 vezes ao dia. Outro grupo utilizou o mesmo tratamento, sem o uso da lavagem nasal. Após 3 semanas, foi observado que o grupo que usou a lavagem nasal isotônica associada apresentou melhora significativa em relação ao questionário de qualidade de vida, da rinoconjuntivite pediátrica, especialmente nos sintomas de rinorreia diária, congestão nasal noturna, tosse, coceira na garganta e na qualidade do sono, sem alterações significantes na radiografia de seios paranasais. A realização de novos estudos com populações maiores e maior tempo de seguimento seria ideal¹(A). Há

autores, no entanto, que consideram que não há benefício na lavagem nasal com soro fisiológico 0,9% em crianças⁷(B).

A solução de NaCl 0,9% isotônica administrada por meio de uma seringa (4 ml/narina), duas vezes ao dia, no adulto com rinossinusite aguda, acarretou aumento do batimento mucociliar, além de melhorar os sintomas de obstrução e congestão nasal, o que poderia ser um benefício para o paciente³(B). Como existem poucos dados de ensaios clínicos controlados em adultos, o real benefício dessa prescrição baseia-se mais na decisão pessoal do médico⁶(D), e pelo fato de não apresentar efeitos adversos importantes⁸(D).

Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual a lavagem nasal possa trazer benefícios ao paciente com RSAB. Acredita-se que a mesma não atue na melhora da rinossinusite aguda especificamente, mas sim nos sintomas nasais associados à afecção, promovendo a limpeza mecânica do muco, reduzindo o edema da mucosa, melhorando a função mucociliar e reduzindo os mediadores inflamatórios⁴(A)³(B).

Recomendação

Recomenda-se a solução salina isotônica em crianças com RSAB para lavagem nasal com seringa de 15-20 ml, 1 a 3 vezes ao dia, pois leva a melhora significativa na qualidade de vida, nos sintomas de rinorreia diária, congestão nasal noturna, tosse, coceira na garganta e na qualidade do sono⁴(A). O uso de solução salina isotônica em adultos para lavagem nasal com seringa de 4 ml em cada narina, 2 vezes ao dia, aumenta o batimento mucociliar, melhorando os sintomas de obstrução e congestão nasal³(B). Deve-se lembrar que o uso de solução salina isotônica

não apresenta efeitos adversos importantes⁸(D).

2. A SOLUÇÃO HIPERTÔNICA NASAL É EFETIVA NO TRATAMENTO DA RSAB?

Acredita-se que a solução isotônica melhore o transporte mucociliar, principalmente pela limpeza mecânica, enquanto que a solução hipertônica exerce o seu efeito ao diminuir o edema e melhorar o transporte mucociliar, por meio da estimulação do batimento ciliar, da fluidificação do muco e da supressão da inflamação. Entretanto, não há padronização ou protocolos para a irrigação nasal³(B) e nem o quanto que a diferença da concentração do sódio pode modificar esses resultados⁵(A).

O uso diário, durante 6 meses, de irrigação nasal com solução salina hipertônica em pacientes com rinossinusites frequentes não melhora significativamente a qualidade de vida, mas permite aumentar em 10% o índice de deficiência decorrente da rinossinusite (*Rhinosinusitis Disability Index - RSDI*), beneficiando uma pessoa a cada duas tratadas (NNT=2)⁵(A). Esses resultados podem não ser reprodutíveis em pacientes com RSAB.

O uso de solução nasal hipertônica em pacientes com resfriado comum ou rinossinusite aguda (não devidamente diferenciada se viral ou bacteriana) não apresenta efeito mensurável na duração ou gravidade dos sintomas nasais. Menos da metade dos pacientes usaria a solução novamente e um terço relatou irritação nasal⁹(A).

Para estudos dos efeitos da irrigação nasal com soluções isotônicas e hipertônicas no transporte mucociliar, em casos de rinite alérgica,

rinossinusite aguda e crônica e medindo o tempo de transporte mucociliar por meio do teste do *clearance* da sacarina; os pacientes randomicamente usaram solução salina isotônica ou hipertônica a 3%, por 10 dias. Não houve perda de pacientes durante o acompanhamento, nem efeitos colaterais que exigissem a interrupção do tratamento. Antes da irrigação, o tempo de transporte mucociliar nos casos de rinossinusite aguda, crônica e rinite alérgica esteve retardado em relação aos casos controles. Após irrigação com solução hipertônica, o tempo de transporte mucociliar melhorou nos casos de rinossinusite crônica, não se alterando nos casos de rinossinusite aguda ou de rinite alérgica. Com a solução isotônica, houve melhora nos casos de rinossinusite aguda e rinite alérgica, e nenhuma melhora nos casos de rinossinusite crônica. Nos casos controles, nenhuma das soluções alterou o transporte mucociliar³(B).

Concluiu-se que a solução salina hipertônica não altera o transporte mucociliar em pacientes com rinossinusite aguda ou rinite alérgica. Nesses pacientes, a quantidade e as propriedades reológicas das secreções provavelmente atrapalham mais o transporte mucociliar. Esse estudo indicou que a irrigação com solução salina isotônica é mais efetiva em melhorar o transporte mucociliar nos pacientes com rinossinusite aguda, já que promove limpeza mecânica sem nenhum gradiente osmótico, e diminui os mediadores inflamatórios, pela remoção de substâncias irritantes e secreções. São necessários outros estudos e protocolos para o uso seletivo de soluções salinas nas várias doenças nasossinusais³(B).

Estudo randomizado e duplo-cego comparou os efeitos das soluções salinas isotônica e

hipertônica na perviedade nasal e na atividade mucociliar, pelo teste da sacarina e de rino-metria acústica. Esse estudo avaliou pacientes com rinossinusites e concluiu que os dois tipos de solução melhoram a atividade mucociliar e proporcionam alívio sintomático. Observou-se, também, que a solução isotônica melhorou consideravelmente a perviedade nasal e que a solução hipertônica causou irritação/queimação da mucosa nasal¹(B).

Recomendação

Até o momento, não há evidências que a solução hipertônica deva ser usada com benefícios em pacientes portadores de RSAB⁹(A), podendo causar irritação ou queimação da mucosa nasal, sem melhorar a perviedade nasal¹(B), apesar de melhorar a atividade mucociliar³(B).

3. OS MUCOLÍTICOS SÃO EFETIVOS NO TRATAMENTO DA RSAB?

○ edema inflamatório agudo da mucosa do nariz e dos seios paranasais pode promover obstrução dos óstios de drenagem dos seios paranasais, dificultando a drenagem da secreção retida nos seios. Assim, facilita a instalação da rinossinusite aguda, com aumento da quantidade e viscosidade da secreção nasossinusal²(A).

○ uso associado dos mucolíticos no tratamento da rinossinusite aguda em uso de antibióticos ainda se mantém controverso. Com o objetivo de reduzir a viscosidade da secreção nasal, por apresentar atividade mucorregulatória, promove fragmentação das fibras de mucopolissacarídeos ácidos (AMPS) e, conseqüentemente, facilita o transporte mucociliar na eliminação da mesma do nariz e dos

seios paranasais¹⁰(C). Quando associados aos antibióticos, podem facilitar a penetração e ação do mesmo no processo inflamatório da mucosa dos seios paranasais²(A). Muitos estudos na literatura em relação à ação dos mucolíticos no tratamento da rinossinusite aguda são abertos ou revisionais, com mucolíticos administrados via oral ou intranasal. Apesar de quatro estudos, que serão expostos a seguir, apresentarem nível de evidência Ib, recomendação A, não descrevem com clareza o tempo e a gravidade da rinossinusite e, portanto, seus resultados devem ser analisados com cautela.

Dois estudos demonstraram que a bromexina via oral associada a antibióticos se mostrou superior na melhora dos sintomas da rinossinusite aguda, tanto em crianças como em adultos, quando comparados ao uso isolado do antibiótico^{2,11}(A); outro estudo mais recente concluiu que a erdosteína não afeta diretamente o sucesso do tratamento da rinossinusite aguda¹²(A).

Crianças (3,5-12 anos) com rinossinusite aguda, diagnosticadas clinicamente e com radiografia de seios paranasais, que fizeram uso da bromexina oral 16 mg 3x/dia por 8 dias, associada à amoxicilina 50 mg/kg/dia dividida em 3 doses, foram comparadas a um grupo controle onde o antibiótico (amoxicilina 50 mg/kg/dia dividida em 3 doses) foi associado ao placebo. O uso adjuvante da bromexina mostrou ser estatisticamente superior ao grupo que não a utilizou, com melhora na redução da secreção nasal, da hiperemia da mucosa nasal, dos sintomas de rinite, da dor e da febre, sem diferença estatística nos parâmetros laboratoriais entre os grupos²(A).

Os mesmos resultados foram observados em adultos (idade média de 30,2 anos) com

rinossinusite aguda diagnosticada clinicamente. Foram randomizados pacientes e separados em 2 grupos onde os pacientes de um utilizaram oxetetraciclina (250 mg 4x/dia) enquanto o outro grupo utilizou a oxetetraciclina (250 mg 4x/dia) associada à bromexina oral (8 mg/dia) por 5 dias. Pacientes que utilizaram a associação do antibiótico com o mucolítico tiveram menor necessidade do uso de analgésicos quando comparados ao outro grupo ($p < 0,001$), assim como apresentaram melhora superior de seus sintomas ($p < 0,001$) e de seu estado sistêmico¹¹(A).

Em contraposição, crianças (idade $8,5 \pm 3,2$ anos) com rinossinusite aguda que utilizaram erdosteína oral (5-8 mg/kg/dia) não tiveram melhora superior de seus sintomas quando comparadas ao grupo que utilizou placebo, após 14 dias¹²(A).

Mucolíticos via inalatória (acetilcisteína diluída em 4 ml de solução fisiológica) associados a antibióticos tópicos nasais (tianfenicol 250 mg) administrados 2x/dia com o uso de um nebulizador específico por 5 dias também se mostraram superiores ao placebo (solução nasal fisiológica) no tratamento da rinossinusite aguda em crianças de 3 a 6 anos¹³(A). Das 94 crianças do estudo, 90 completaram o mesmo, sendo 60 no grupo da associação do antibiótico e mucolítico e 30 no grupo placebo. Houve maior redução de todos os sintomas, estatisticamente significativa, no grupo que utilizou a associação de medicamentos; melhora para rinorreia e obstrução nasal; para tosse, para secreção nasal posterior, para dor de garganta e para a negatização da cultura de rinofaringe no grupo que fez uso do mucolítico associado a antibiótico. O único sintoma que não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos foi

a febre; $p=0,56^{13}$ (A). Alguns efeitos colaterais citados com o uso do spray tópico nasal foram ardor e crises esternutatórias, aliviadas com redução do número de jatos administrados a cada vez, e reintrodução gradual da dose padrão¹⁴(C). Não foram relatados efeitos colaterais durante a administração oral^{2,11,12}(A).

Recomendação

O uso oral de bromexina 16 mg 3x/dia em associação com a amoxicilina 50 mg/kg/dia, em crianças com rinossinusite aguda, mostra redução dos sinais e sintomas da doença mais rapidamente que o grupo controle⁹(A). Assim como o uso da mesma (bromexina oral 8 mg/dia) por 5 dias associada à oxitetraciclina (250 mg 4x/dia) em adultos com rinossinusite aguda¹¹(A). A apresentação tópica nasal da acetilcisteína associada ao tianfenicol (250 mg) aplicados 2x/dia, por 5 dias, mostrou-se eficaz na melhora dos sintomas de crianças com rinossinusite aguda¹³(A). Em contraposição, crianças com rinossinusite aguda que utilizaram erdoesteína oral (5-8 mg/kg/dia) não tiveram melhora quando comparadas ao grupo que utilizou placebo, após 14 dias¹²(A). Atenção deve ser tomada na indicação da medicação, uma vez que nenhum estudo classificou a gravidade da rinossinusite aguda em questão, o que nos leva a concluir que mais estudos devem ser realizados para elucidar a sua precisa indicação.

4. OS ANTI-HISTAMÍNICOS ORAIS SÃO EFETIVOS NO TRATAMENTO DA RSAB?

A relação entre rinossinusite e alergia é discutida há anos, com vários artigos de revisão sugerindo que a atopia predisponha a rinossinusite¹⁵(D). No entanto, são escassos os estudos prospectivos que demonstrem cla-

ramente essa relação; estima-se que 25% dos pacientes com rinossinusite aguda apresentem rinite alérgica¹⁶(B).

Essa correlação pode ser explicada pelo edema de mucosa nasal nos pacientes atópicos que leva a obstrução dos óstios de drenagem dos seios paranasais, redução da ventilação dos mesmos, levando à retenção de muco e propiciando a infecção sinusal¹⁷(D).

Nessa linha de raciocínio, os anti-histamínicos poderiam ser uma alternativa no tratamento da RSAB. Sabe-se do papel determinante dos antibióticos e do efeito adicional propiciado pelos corticosteroides. Entretanto, a função dos anti-histamínicos ainda é incerta. Em pacientes sem rinossinusite e não alérgicos tratados com loratadina há inibição dos efeitos da histamina em fossas nasais e seios paranasais¹⁸(B). Na literatura atual existe apenas um estudo adequado que avaliou a eficácia da loratadina como tratamento adjunto da RSAB em pacientes adultos com rinite alérgica diagnosticada clinicamente e pelo PRICK TEST ou RAST. Um grupo utilizou amoxicilina-clavulanato (14 dias) + prednisona (10 dias) + loratadina (28 dias), enquanto o grupo controle utilizou amoxicilina-clavulanato (14 dias) + prednisona (10 dias) + placebo (28 dias). Verificou-se que a loratadina teve efeito aditivo no tratamento da rinossinusite aguda em pacientes alérgicos quando comparada ao placebo ($p=0,0125$). Os pacientes apresentaram maior redução dos sintomas associados à alergia, particularmente espirros ($p=0,003$), após 14 dias de tratamento, e obstrução nasal ($p=0,002$), após 28 dias de tratamento¹⁹(A). Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam rinite alérgica e, portanto, não podemos afirmar que o anti-histamínico

agiria de forma positiva em pacientes não alérgicos com RSAB.

Os efeitos anticolinérgicos de alguns anti-histamínicos de primeira geração podem causar espessamento das secreções e ressecamento da mucosa nasal, dificultando a drenagem dos seios paranasais; esse efeito, no entanto, não é observado nos anti-histamínicos de segunda geração²⁰(D); como exemplo, a loratadina, que é bloqueador dos receptores H₁, tem efeitos antialérgicos e não apresenta o efeito adverso supracitado¹⁹(A).

Recomendação

O uso da loratadina como adjunto no tratamento das RSAB pode ser recomendado em pacientes adultos alérgicos e quando os sintomas relacionados à alergia forem importantes¹⁹(A). Em pacientes não alérgicos e portadores de RSAB, até o momento, não há estudos que demonstrem benefícios com o uso de anti-histamínicos para RSAB. Não há estudos com uso de anti-histamínico com antibióticos para crianças com rinossinusite aguda.

5. DESCONGESTIONANTES ORAIS (ASSOCIADOS OU NÃO A ANTI-HISTAMÍNICOS) E TÓPICOS SÃO EFETIVOS NA RSAB?

Não existem evidências de que descongestionantes orais ou tópicos nasais sejam efetivos no tratamento isolado ou como adjuvantes ao tratamento da rinossinusite aguda. Os descongestionantes nasais administrados por via oral foram analisados em grande parte em estudos que evidenciaram sua eficácia no tratamento do resfriado comum com melhora da coriza e da patência nasal^{21,22}(A).

Crianças (1-18 anos) com RSAB diagnosticadas clínica e radiograficamente (radiografia de seios paranasais) foram randomicamente separadas em um grupo que utilizou amoxicilina em 3 doses diárias (de acordo com a idade e peso) associada à combinação do anti-histamínico e descongestionante sistêmico e descongestionante tópico nasal (2 mg bromofeniramina + 12,5 mg fenilpropanolamina + oximetazolina spray 0,05% 2 gotas em cada narina 2x/dia, por 3 dias) e comparadas a crianças que utilizaram amoxicilina em 3 doses diárias (de acordo com a idade e o peso) associada a placebo. Em ambos os grupos, os sintomas foram reduzidos nos primeiros 3 dias, não havendo diferença significativa entre os grupos na melhora clínica ou radiográfica²³(A).

O uso de descongestionante oral (pseudoefedrina 120 mg) não se mostrou efetivo em descongestionar as conchas nasais inferiores, ao contrário do vasoconstritor tópico (xilometazolina 0,1%), sendo que ambos ocasionam modificações evidenciadas pela ressonância magnética apenas na mucosa nasal, sem efeito na mucosa sinusal²²(A)²⁴(B).

O descongestionante tópico é utilizado com o intuito de reduzir o edema da mucosa nasal, facilitar a drenagem da secreção, a ventilação dos seios e promover a melhora da obstrução nasal. Não há estudos que comprovem o benefício da utilização de descongestionantes tópicos nasais na RSAB, porém há evidência da melhora subjetiva e objetiva da obstrução nasal em pacientes com rinossinusite viral (resfriado) com o uso de xilometazolina 0,1%, em menos de uma hora, com efeito durador até 10 horas (1 spray 3x/dia, por 10 dias, com $p < 0,05$)²¹(A), e nos pacientes com rinite alérgica, nos quais a melhora significativa

do fluxo nasal inspiratório foi de 20 (IC 95% 11,4 – 31,0) com uso de xilometazolina 0,1% (1 spray em cada narina) quando comparada a fluxo nasal inspiratório de 9,6 (IC 95% 3,2 – 15,8) para a mometasona (200 µg/dia)²⁵(A).

Entretanto, a utilização da oximetazolina a longo prazo (28 dias) promove uma sensação de congestão nasal induzida por alterações da reatividade nasal²⁶(A)²⁷(B). A vasoconstrição seguida de vasodilatação rebote e congestão nasal com o uso prolongado dessa medicação são capazes de promover mudanças histológicas na mucosa nasal, sugestivas do desencadeamento de rinite medicamentosa²⁶(A).

A utilização de descongestionante tópico nasal em lavagem nasal com 25 ml de oximetazolina na concentração de 0,25 mg/ml 2x/dia, por 4 dias, em pacientes com sinusite maxilar aguda, não diminuiu os sintomas subjetivos de congestão nasal e dor local, nem acelerou a melhora radiológica quando comparada a pacientes que utilizaram soro fisiológico²⁸(B).

Deve-se ter cautela na prescrição de descongestionantes orais. Eles podem apresentar graves interações com outras drogas e levar a efeitos adversos em pacientes com hipertensão arterial sistêmica, glaucoma, diabetes mellitus (DM), tireoidopatia, retenção urinária e hiperplasia prostática benigna²⁴(B), assim como podem reduzir crises convulsivas em crianças menores de 2 anos.

Recomendação

Prescrever descongestionantes orais isolados ou associados aos anti-histamínicos para os pacientes com RSAB não modifica significativamente a melhora clínica ou radiológica tanto

em crianças²³(A) quanto em adultos²⁴(B); não há indicação de uso de descongestionantes nasais (vasoconstritores tópicos) isoladamente no tratamento da RSAB²⁷(B). No caso de pacientes que apresentam RSAB como complicação de rinite persistente, poderá haver alívio da obstrução nasal²¹(A) e aumento do fluxo nasal inspiratório²⁵(A). Mesmo nessa restrita população (RSAB como complicação de rinite persistente) deve-se pesar, na prescrição, as complicações decorrentes de interação medicamentosa com outras drogas, além de desconcontroles de hipertensão arterial, glaucoma, DM, tireoidopatia, retenção urinária e hiperplasia prostática benigna²⁴(B).

6. OS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-HORMONAIS SÃO EFETIVOS NO TRATAMENTO DA RINOSINUSITE AGUDA?

Anti-inflamatórios não-hormonais (AINES), em curto prazo, são frequentemente utilizados em doenças otorrinolaringológicas, em particular em infecções agudas, porém não existem trabalhos específicos sobre a ação dos AINES no tratamento da RSAB.

Há diversas composições químicas de AINES que apresentam como característica comum a ausência de estrutura esteroidal em sua fórmula. Apresentam efeito analgésico, antipirético e anti-inflamatório e atuam na inibição dos prostanoídes (tromboxane e prostaglandinas) por meio da redução da atividade das ciclo-oxigenases (COX-1 e COX-2)²⁹(D).

Pacientes com processo inflamatório de orelha, nariz ou garganta (rinossinusite, rinite, otite ou outros diagnósticos) tiveram melhores

resultados em relação à dor ($p < 0,05$), edema ($p < 0,05$) e cefaleia ($p < 0,01$) quando utilizaram nimesulida (100 mg 2x/dia, por 10 dias) em comparação com benzidamida (75 mg 2x/dia, por 10 dias)³⁰(B). No entanto, os autores não definem adequadamente a população estudada, não havendo descrição dos critérios diagnósticos de RSAB nesse benefício que foi descrito. Assim, poderá ter estudado rinossinusite viral e/ou bacteriana na mesma população.

Os efeitos adversos dos anti-inflamatórios não-hormonais são frequentemente relatados (epigastralgia, náusea, dispepsia), principalmente quando utilizados em períodos superiores a 7 dias. Deve-se levar em consideração as potenciais complicações gastrointestinais (úlceras, hemorragias digestivas) e renais, além de indução de broncoespasmo em pacientes asmáticos e portadores de polipose nasal^{29,31}(D).

Recomendação

Apesar da redução significativa da dor e da cefaleia em uso de nimesulida em pacientes portadores de processo inflamatório agudo de orelha, garganta e seios paranasais³⁰(B), não se recomenda a prescrição de anti-inflamatórios não-hormonais isolados para tratamento de RSAB. Como o paciente terá que receber antibioticoterapia, nos quadros moderados ou graves, há aumento dos efeitos adversos da associação de antibióticos e anti-inflamatórios não-hormonais^{29,31}(D).

7. OS CORTICOIDES ORAIS SÃO EFETIVOS NO TRATAMENTO DA RSAB?

O corticoide oral é utilizado em inúmeras doenças otorrinolaringológicas pelo seu efeito anti-inflamatório. No tratamento

da RSAB há poucos trabalhos publicados que o utilizam por curto prazo no início do tratamento (3 – 5 dias) e sempre associado à antibioticoterapia^{32,33}(A).

Pacientes adultos com diagnóstico de rinossinusite aguda, apresentando dor craniofacial e rinorreia purulenta, tiveram significativa melhora da dor no início do tratamento (avaliados no 4º dia) com o uso de corticoide oral (metilprednisolona 8mg 3x/dia, por 5 dias) associado à antibioticoterapia (amoxicilina-clavulonato 500 mg/125 mg 8/8h, por 10 dias) em comparação aos pacientes tratados apenas com antibioticoterapia. Entretanto, quando reavaliados no 14º dia de tratamento, não houve diferença significativa na sintomatologia e na falha terapêutica³²(A). O uso de metilprednisolona comparado a placebo levou à redução da dor com RRR= 31% (IC 95% 6 – 56%), RRA= 0,109 (IC 95% 0,022 – 0,196) e beneficiando 1 paciente a cada 9 tratados, com NNT=9 (IC 95% 5 - 45). Porém o uso desse corticoide não melhorou a obstrução nasal, com RRR= 5% (IC 95% -21 a 31%), RRA= 0,017 (IC 95% - 0,074 a 0,108) e NNT= 59 (IC 95% 9 até o infinito)³²(A).

Pacientes com queixa de dor facial unilateral persistente acompanhada de rinorreia purulenta e/ou obstrução nasal homolateral e com diagnóstico de rinossinusite aguda maxilar, apresentaram redução da dor, melhora da obstrução nasal e diminuição do consumo de analgésicos (paracetamol) quando medicados com prednisona (0,8 a 1,2 mg/kg 1x/dia, por 3 dias) associado à antibioticoterapia (cefepodoxime 100mg 12/12h, por 10 dias). Essa melhora foi significativa na reavaliação dos sintomas ao final

do 3º dia do tratamento. Entretanto, ao término do 10º dia de tratamento, não houve diferença significativa em comparação aos pacientes submetidos a antibioticoterapia e placebo³³(A). A dor foi medida pela escala analógica visual, inicialmente de $73,0 \pm 14,1$ e com melhora estatisticamente significativa em 3 dias a favor do uso de prednisona, com diferença média da intensidade da dor de $-4,82$ (IC 95% $-9,25$; $-0,40$, com $p=0,03$). Também houve melhora significativa da obstrução nasal de $-5,0$ (IC 95% $-9,1$; $-0,8$ e $p=0,02$) e menor consumo de paracetamol, com $p=0,0333$ (A).

Mesmo em curto prazo de corticoterapia oral deve-se atentar para os potenciais efeitos colaterais, como hiperglicemia, hipertensão arterial, efeitos gastrointestinais (úlceras, sangramento digestivo, gastrite), supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário, e mudanças comportamentais³⁴(D).

Recomendação

Recomenda-se o uso de corticoides orais para pacientes adultos com RSAB que apresentam intensa dor facial, desde que não apresentem contraindicação para o uso dessa medicação^{32,33}(A). O corticoide oral deve ser utilizado somente por 3-5 dias, nos primeiros dias do quadro agudo, e sempre associado à antibioticoterapia, abreviando o quadro da algia facial em um paciente em cada nove tratados (NNT=9)³²(A) e diminuindo o consumo de analgésicos convencionais³³(A). Avaliação em 10-14 dias de tratamento finalizado demonstra que não há diferença significativa na resolução dos sintomas ou de falha terapêutica quando se compara o tratamento com antibioticoterapia isolada com o tratamento combinado de antibioticoterapia com corticoides orais³³(A).

8. OS CORTICOIDES TÓPICOS NASAIS SÃO EFETIVOS NO TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE AGUDA COMO MONOTERAPIA?

São escassos os estudos de monoterapia com corticoides tópicos nasais no tratamento da rinosinusite aguda como monoterapia³⁵⁻³⁶(A). Comparando o uso do furoato de mometasona spray nasal com a amoxicilina e o placebo na melhora dos sintomas de pacientes com diagnóstico clínico de rinosinusite aguda não complicada, observou-se que os pacientes em uso de furoato de mometasona spray nasal 200 µg pela manhã e noite, por 15 dias, como monoterapia, apresentam melhora superior de seus sintomas quando comparados ao grupo que utilizou amoxicilina 500 mg 3x/dia, por 10 dias, assim como ao que fez uso do furoato de mometasona spray nasal na dose de 200 µg como dose única pela manhã e ao grupo que utilizou placebo³⁵(A).

A superioridade foi observada a partir do segundo dia em relação ao escore de sintomas principais (rinorreia, gotejamento posterior, congestão/obstrução nasal, dor sinusal, dor/presença facial à palpação); sendo significativamente superior ao placebo ($p<0,001$) e amoxicilina ($p=0,002$). Esse achado representa uma redução clínica significativa de aproximadamente 46% em relação a todos os sintomas basais e de 9% em relação ao placebo³⁵(A). A resposta global ao tratamento no seguimento de 14 dias foi semelhante entre mometasona e amoxicilina, sem alteração significativa ($p=0,13$), mas mometasona foi melhor que o placebo, com $p=0,00135$ (A).

Em relação ao escore de sintomas totais (soma-se a tosse à média dos sintomas principais), o furoato de mometasona spray nasal

200 μg divididos em duas doses foi superior ao placebo ($p < 0,001$) e à amoxicilina ($p = 0,012$). Apesar de significativamente superior ao placebo, o furoato de mometasona spray nasal 200 μg em dose única não foi superior à amoxicilina. A superioridade em relação à amoxicilina e ao placebo também foi significativamente observada em relação a 4 de 6 sintomas individualmente: rinorreia ($p \leq 0,001$) congestão nasal ($p \leq 0,001$), dor sinusal ($p \leq 0,01$), dor/pressão facial ($p \leq 0,05$). O início da melhora dos sintomas ocorreu a partir do segundo dia de tratamento^{35(A)}.

Esse estudo foi realizado em pacientes a partir de 12 anos, com sintomas discretos a moderados (VAS 0-3 e $> 3-7$, respectivamente) de rinossinusite aguda não complicada; não podendo-se excluir a presença ou não de rinossinusite viral; uma vez que não foram realizados exames laboratoriais para sua comprovação etiológica^{35(A)}.

Análise estatística comparando duas doses diferentes de mometasona spray nasal (MFNS) demonstrou que usar 200 μg 2x/dia é melhor que somente 1x/dia, com redução do risco absoluto de RRA=5,6% (IC 95% 0,9 – 10,3%), beneficiando 1 em cada 18 pacientes tratados (NNT=18 com IC 95% 10-109). MFNS na dose de 200 μg 2x/d é melhor que placebo, com redução do risco absoluto de RRA=6,0 (IC 95% 1,3-10,7%), com benefício de 1 pessoa a cada 17 tratadas (NNT= 17 com IC 95% 9-76). Não foram encontradas diferenças significativas no uso de MFNS 200 μg /1x/d em relação ao placebo, com NNT=250 (17 ao infinito). Também não foi encontrada diferença significativa no uso de amoxicilina 500 mg 3x/dia em relação ao placebo, com NNT=29 (12 ao infinito)^{35(A)}.

Esses achados podem ser explicados pela ação do corticoide nos receptores de glicocorticoides, inibindo a transcrição de mediadores proinflamatórios durante a resposta inflamatória^{37(D)}.

Dessa forma, o uso do corticoide tópico nasal nos quadros rinossinusais pode ser justificado a fim de aliviar os sintomas do paciente, sem a necessidade da utilização indiscriminada do antibiótico, reduzindo o risco de aumento da resistência bacteriana. Sintomas que sugerem manifestação intensa da doença, como dor facial importante ou temperatura corpórea maior que 37,8°C, devem ser tratados com a associação de antibióticos^{36(A)}.

Recomendação

Pacientes com rinossinusite não complicada e sintomas discretos ou moderados (VAS 0-3 ou 3-7, respectivamente)^{35(A)}, sem febre ou dor intensa facial^{36(A)}, beneficiam-se com a utilização de corticoides tópicos nasais como monoterapia (furoato de mometasona spray nasal na dose de 400 μg divididos em duas doses por dia, por 15 dias) na abordagem da RSAB, pois alivia os sintomas de rinorreia ($p \leq 0,001$), congestão nasal ($p \leq 0,001$), dor sinusal ($p \leq 0,01$), dor/pressão facial ($p \leq 0,05$), com redução significativa do risco absoluto de 5,6% e beneficiando 1 paciente a cada 18 tratados^{35(A)}. A utilização de corticoide tópico nasal em quadros de rinossinusite não complicada evita a utilização indiscriminada de antibióticos, reduzindo o risco de resistência bacteriana^{36(A)}.

9. CORTICOIDES TÓPICOS NASAIS SÃO EFETIVOS NO TRATAMENTO DA RINOSSINUSITE AGUDA QUANDO ASSOCIADOS A ANTIBIÓTICOS ORAIS OU TÓPICOS?

O tratamento da RSAB foca dois principais objetivos: eliminar a infecção e reduzir a inflamação. Sabe-se que as rinosinusites, normalmente, são precedidas pela inflamação da mucosa nasossinusal, seja por infecção viral ou por reação alérgica, o que pode gerar obstrução ostial, retenção de secreção e, conseqüentemente, infecção³⁸(D).

Os corticoides intranasais são drogas de primeira linha no tratamento da rinite alérgica, eficazes na redução da inflamação e do edema mucoso. A ideia do uso de corticoides tópicos nasais na rinosinusite aguda reside em suas propriedades anti-inflamatórias. Teoricamente, ao se reduzir a resposta inflamatória, esses agentes promovem drenagem e melhoram a aeração dos seios paranasais, o que acelera o restabelecimento da função nasossinusal. Além do mais, como já mencionado, a rinite alérgica é um antecedente comum e fator de risco para o desenvolvimento da rinosinusite aguda³⁸(D).

Por essas razões e por serem drogas com relativa segurança, alguns estudos têm enfatizado os benefícios do uso dos corticosteroides intranasais como medida adjunta ao tratamento antimicrobiano nas rinosinusites agudas em adultos e crianças³⁹(B)⁴⁰⁻⁴⁵(A).

Pacientes com rinosinusite aguda ou crônica foram randomizados para receber amoxicilina/clavulanato associado ao spray nasal de flunisolida ou ao placebo, por 3 semanas, seguido pelo uso isolado de flunisolida ou placebo, por mais 4 semanas. O tratamento adjunto com flunisolida demonstrou melhora significativa do edema e da obstrução nasal ($p=0,04$)³⁹(B).

O mesmo antibiótico (amoxicilina/clavulanato) foi utilizado por 3 semanas em crianças

com rinosinusite aguda associado ao spray nasal de budesonida (2 vezes ao dia), com melhora significativa da tosse e da rinorreia, quando comparado ao uso isolado de amoxicilina/clavulanato ($p<0,05$)⁴¹(A).

Maiores de 12 anos com rinosinusite aguda, confirmada por tomografia computadorizada, foram tratados por 21 dias com amoxicilina/clavulanato (875 mg duas vezes ao dia) associado ao spray nasal de furoato mometasona (400 μg /dia divididos em 2 vezes ao dia) apresentou redução no escore geral de sintomas e nos escores individuais para cefaleia, congestão e dor facial, quando comparado ao grupo que utilizou o antibiótico associado ao placebo⁴³(A).

Maiores de 12 anos com rinosinusite aguda, confirmada por tomografia computadorizada, foram tratados com amoxicilina/clavulanato associado à mometasona spray nasal (200 μg /dia) ou à mometasona spray nasal (400 μg /dia) ou a placebo. Considerou-se como resultado favorável, a melhora no escore do “total symptom score” (TSS), que consiste na soma dos escores de sintomas (rinorreia purulenta, congestão, gotejamento pós-nasal, cefaleia, dor facial e tosse). O TSS diminuiu em 50% após o tratamento com mometasona 200 μg , comparando-se com 44% do placebo e 51% da mometasona 400 μg . Adicionalmente, os escores individuais dos sintomas também demonstraram melhora significativa com o grupo que utilizou spray nasal de mometasona⁴⁴(A).

Em contraposição, adultos com rinosinusite aguda, utilizando a budesonida spray nasal (200 μg 1 vez ao dia, por 10 dias) como terapia adjunta a amoxicilina/clavulanato (500 mg 3 vezes ao dia, por 7 dias), não apresentaram melhora significativa para o tratamento da ri-

nossinusite aguda quando comparado ao grupo que não fez uso da associação⁴⁶(A). Esse artigo é o único que não demonstrou efeito benéfico do uso de corticosteroides nasais como terapia adjunta. Nessa dose, já foi demonstrado que monoterapia é semelhante ao placebo³⁵(A), o que pode ser justificado pela dose baixa de budesonida (utilizada dose recomendada para o tratamento de rinite alérgica ou para o tratamento de rinosinusite aguda em crianças)^{41,42,47}(A).

As cefalosporinas também foram utilizadas em associação aos corticoides tópicos nasais. A associação de cefaclor ao spray nasal de budesonida foi comparada com o uso isolado do descongestionante pseudoefedrina, sendo que o tratamento combinado apresentou melhor taxa de recuperação⁴²(A). Acetilcefuroxima (250 mg, 2 vezes ao dia por 10 dias) associada ao spray nasal de propionato de fluticasona (200 µg em cada narina uma vez ao dia) ou a placebo por 21 dias demonstrou recuperação significativamente mais rápida dos pacientes que utilizaram a associação de antibiótico e corticoide tópico nasal; com redução do risco absoluto de 20% (IC 95%, 6,3%- 35,1%), levando benefício a 1 paciente para cada 5 tratados⁴⁵(A).

Na maioria dos estudos houve tendência em se afirmar que corticoides tópicos nasais associados à antibioticoterapia apropriada resultam em alívio mais rápido dos sintomas gerais e específicos de rinosinusite, acelerando a recuperação do paciente, apesar da não melhora significativa na imagem radiológica³⁹(B)^{43,44}(A). Entretanto, a dose e o tempo ideal de tratamento ainda precisam ser melhor estabelecidos⁴¹⁻⁴⁴(A).

Não há estudos que comparem os vários tipos de corticoides nasais existentes, entretanto,

os estudados (flunisolida, budesonida, furoato de mometasona, e propionato de fluticasona) apresentam benefícios.

Não existem estudos até o momento sobre o uso do corticoide tópico nasal em gotas (dexametasona) associado ao antibiótico tópico nasal (gentamicina) isoladamente ou como adjuvante no tratamento da rinosinusite aguda. Pacientes já submetidos à sinusectomia por rinosinusite crônica em uso de 30 mg de gentamicina em cada narina com pressão positiva (80 mg/L) duas vezes ao dia, durante cerca de 5 a 334 dias (média=69 dias), apresentam absorção sistêmica da medicação, alcançando níveis comparáveis ao da administração endovenosa em 33% dos pacientes⁴⁸(B).

Recomendação

Os corticoides tópicos nasais podem ser recomendados em associação à antibioticoterapia oral adequada, quando se deseja um alívio mais rápido dos sintomas da rinosinusite, principalmente congestão e dor facial⁴⁰⁻⁴⁵(A). Entretanto, a dose e o tempo ideais de tratamento ainda precisam ser melhor determinados⁴¹⁻⁴⁴(A). Não se recomenda o uso de gentamicina tópica associada à dexametasona tópica em gotas para os pacientes com rinosinusite aguda bacteriana, além do risco dos possíveis efeitos colaterais dessa associação⁴⁸(B).

10. O ANTIBIÓTICO É EFETIVO NO TRATAMENTO DA RSAB?

Recente meta-análise que avaliou, por meio de rígidos parâmetros internacionais, os artigos disponíveis sobre o tema, somente conseguiu selecionar 13 artigos dos 725 disponíveis na literatura⁴⁹(A). Muitos estudos são realizados em unidades de atendimento primário, excluindo

do pacientes com febre $> 38^{\circ}\text{C}$ e dor na face intensa, que atualmente acredita-se que sejam os principais pacientes com indicação para o uso de antibióticos³⁸(D).

O antibiótico é efetivo para o tratamento da RSAB em pacientes com piora após uma melhora inicial do quadro clínico, pacientes com sintomas intensos (febre maior que $37,8^{\circ}\text{C}$ e dor intensa em face) e pacientes imunocomprometidos³⁸(D). O uso de antibiótico é uma estratégia custo-efetiva para o tratamento da RSAB quando baseada nesses critérios clínicos, nunca deve ser feito simplesmente como tratamento sintomático, tendo-se seu uso indiscriminado⁵⁰(A). Os resultados de uma meta-análise sugerem história natural favorável e benefício moderado com uso de antibióticos para uma RSAB não complicada, com a necessidade de tratar 7 a 15 pacientes para que um tenha benefício. Quando o paciente segue um algoritmo mais seletivo para tratamento com antibiótico, o benefício é maior, e são necessários tratar 3 pacientes para que 1 alcance o benefício esperado^{49,51}(A). Os antibióticos estavam associados à alta taxa de cura e melhora de sintomas comparados ao placebo, mas a magnitude de efeito foi moderada (77% vs. 68%). Apesar dos 9% de diferença na taxa de cura encontrada, encontrou-se aumento de 8% nos efeitos adversos⁵²(A). Há trabalhos com taxa de melhora de 90% e 80%, respectivamente, em duas semanas⁵³(A). Uma limitação importante dos ensaios clínicos realizados para análise da eficácia dos antibióticos é que o grande tamanho da amostra necessária diminui a rigidez dos critérios de inclusão adotados para facilitar o recrutamento de pacientes⁵⁴(D).

É difícil distinguir completamente um quadro de rinossinusite aguda viral (RSAB) de RSAB

nos primeiros 10 dias, baseado na história clínica, no exame físico e nos exames radiológicos, como demonstrado na Diretriz de RSAB: diagnóstico. Os pacientes com menos de 10 dias de sintomas leves que não se enquadram nos critérios mencionados no primeiro parágrafo, devem ser tratados com medidas adjuvantes e sem antibiótico, pois se espera que a RSAB seja resolvida em 10 dias. Algumas vezes, a RSAB leve também pode ser resolvida espontaneamente nos primeiros 10 dias⁵⁵(B). Após os primeiros 10 dias de sintomas leves existem duas opções para tratamento: a observação e o tratamento com antibiótico empírico. A observação é considerada viável em recorrência da alta taxa de resolução espontânea em pacientes com rinossinusite aguda não complicada comunitária, como evidenciado por ensaio clínico⁵⁶(A). Cerca de 65% dos pacientes considerados como portadores de RSAB apresentaram resolução clínica espontânea⁵⁴(A). Se não houver melhora após 14 dias de tratamento com medidas adjuvantes ou os sintomas estiverem se acentuando, deve-se considerar o início do antibiótico ou o encaminhamento para um otorrinolaringologista. Os pacientes com sintomas intensos (febre $> 37,8^{\circ}\text{C}$, dor importante em face e imunodeprimidos) devem iniciar antibiótico independente do tempo da doença⁸(D).

Considerando-se custo-efetividade, a amoxicilina é o antibiótico de primeira escolha para RSAB^{50,56}(A), especialmente em pacientes com baixa probabilidade de apresentar *S. pneumoniae* penicilino-resistente. A eritromicina tem eficácia comparável e é indicada para pacientes com alergia a β -lactâmicos³⁶(A).

A inclusão do antibiótico no tratamento da RSAB é indicada para eliminar a infecção e prevenir complicações. Os ensaios clínicos rea-

lizados para análise da eficácia dos antibióticos são planejados na sua maioria para demonstrar a não inferioridade de uma droga perante a outra e não a sua superioridade⁵⁴(D). Os antibióticos de largo espectro (que não as amoxicilina), como claritromicina, amoxicilina com clavulanato, acetilcefuroxima, fluoroquinolonas, entre outros, não são significativamente melhores que os de curto espectro em pacientes com RSAB não complicada⁵⁷⁻⁶²(A)⁶³(D).

Assim, na tentativa de observar a eficácia dos mesmos para o tratamento das rinosinusites agudas bacterianas, foi criada uma tabela baseada em um modelo matemático que leva em consideração a distribuição do patógeno, taxa de

resolução espontânea, atividade microbiológica *in vitro*, farmacocinética e farmacodinâmica como demonstrado no Quadro 1⁶⁴(D). No mesmo local há descrições das doses de cada um dos antibióticos. Atenção deve ser tomada em relação à associação trimetoprima/sulfametoxazol para o tratamento de rinosinusite aguda no Brasil; uma vez que a resistência do *S. pneumoniae* a essa associação é de aproximadamente 60-70%; não sendo recomendada para a população brasileira.

É importante considerarmos os patógenos mais comuns para não estarmos utilizando um antibiótico mais potente sem necessidade e promovendo seleção bacteriana. A sua escolha é quase sempre empírica e baseada nos patógenos mais prováveis em cada paciente e a sua respec-

Quadro 1

Eficácia clínica dos antibióticos na RSAB⁶⁴(D).	Adultos	Crianças
Fluoroquinolonas: Levofloxacino 500 mg/d VO 7 dias Moxifloxacino 400 mg/d VO 7 dias Ceftriaxone 1-2 g/d IV ou IM 5 dias Amoxicilina/clavulanato 1,75 g/250 mg/d VO 7 – 10 dias Amoxicilina/clavulanato 4 g/250 mg/d VO 7 – 10 dias	90 – 92%	91 – 92%
Amoxicilina 1,5 g/d VO 7 – 10 dias Amoxicilina 4 g/d VO 7 – 10 dias Proxetil cefpodoxima 400 mg/dia CO 7 – 10 dias Acetilcefuroxima 500 mg/d VO – 10 dias Cefexima Cefdinir Sulfametoxazol/Trimetoprima 1600/320 mg/d VO 7 – 10 dias	83 – 88%	82 – 87%
Doxiciclina Clindamicina Azitromicina/claritromicina/eritromicina Telitromicina Cefprozil (crianças)	77 – 81%	78 – 80%
Cefaclor Loracarbef	65 – 66%	67 - 68%
Cura espontânea prevista	62%	63%

tiva suscetibilidade, levando em consideração a provável resistência bacteriana, as comorbidades e a gravidade do quadro. No Quadro 2³⁶(A), são apresentados alguns indicativos que aumentariam a resistência do *S. pneumoniae*, o que poderia ser sugestivo do tratamento com outro antibiótico de maior espectro, que não seja a amoxicilina.

Os antibióticos considerados de “segunda escolha”, amoxicilina-clavulanato, levofloxacin, moxifloxacin, acetilcefuroxima, e claritromicina, são os usados em estudos com desenho mais consistentes na literatura para uso em rinossinusite aguda, por serem antibióticos mais recentes, o que não significa que drogas mais antigas não tenham atuação nesta doença.

O tempo de tratamento da maioria dos artigos disponíveis na literatura é variável, com eficácia demonstrada para maioria das drogas com cerca de 7-10 dias, e claritromicina com 14 dias.

Recomendação

O uso de antibióticos não está indicado nos casos de rinossinusites virais, uma vez que não altera o curso da doença⁵⁵(B). Nunca deve ser feito simplesmente como tratamento sintomá-

tico, evitando-se o uso indiscriminado de antibióticos, que levará à resistência bacteriana⁵⁰(A).

O uso de antibióticos está indicado nos casos de RSAB moderada ou grave, uma vez que RSAB leve ou não complicada o tratamento deve ser iniciado sem antibióticos, com corticoides tópicos nasais^{35,36}(A), exceto nos pacientes que não apresentam melhora com tratamento adjuvante; assim como nos pacientes com sintomas intensos (febre $>37,8^{\circ}\text{C}$, dor importante em face) e em pacientes imunodeprimidos, independente do tempo da doença³⁸(D). Os estudos mostram tempo de tratamento variável, variando de 7 a 10 dias para a maioria dos antimicrobianos e 14 dias para claritromicina.

A amoxicilina é considerada o antibiótico de primeira escolha para o tratamento da RSAB em centros primários, por sua eficácia e baixo custo. A eritromicina tem eficácia comparada a amoxicilina e está indicada para pacientes com alergia aos β -lactâmicos^{36,50,56}(A).

Nos casos de suspeita de *S. pneumoniae* resistente às penicilinas, nos casos graves e/ou associados a comorbidades, antimicrobianos de espectro mais amplo que a amoxicilina são indicados.

Quadro 2

Fatores que sugerem maior chance de falha terapêutica com o uso de amoxicilina e que justificam o uso de antibióticos de maior espectro no tratamento da RSAB³⁶(A).

Alta Suspeita de Resistência Bacteriana ao *S. pneumoniae*

pacientes < 2 anos

pacientes > 65 anos

doença grave

uso prévio de antibióticos nos últimos 3 meses

↑ gravidade do quadro clínico (que não permite falha terapêutica)

Pacientes não responsivos ao 1º antibiótico

Sinusite frontal e esfenoidal (> chance de complicação)

11. HÁ INDICAÇÃO DE CIRURGIA NO TRATAMENTO DA RSAB?

A cirurgia não costuma ser o tratamento de escolha nas RSAB. Porém, em situações específicas, a cirurgia parece desempenhar papel em seu tratamento. Discutiremos a seguir algumas dessas situações, levando em consideração que são escassos na literatura estudos duplo-cego controlados e randomizados realizados em pacientes cirúrgicos.

A rinossinusite aguda de repetição (RSAR) caracteriza-se por quatro ou mais episódios de RSAB em um ano, com melhora completa entre os episódios. Diferentemente da rinossinusite crônica (RSC), a RSAR costuma ser primariamente relacionada às alterações do complexo óstio-meatal, portanto, a cirurgia endoscópica nasossinusal parece desempenhar papel importante em seu tratamento. A cirurgia costuma ser menos extensa que na RSC e os pacientes apresentam melhora comprovada por questionários de qualidade de vida e também pela diminuição no uso de medicações após a cirurgia⁶⁵(B).

Pacientes em estado grave em unidades de terapia intensiva (UTI) ou imunocomprometidos com RSAB formam um grupo de manejo desafiador, pois podem apresentar falha terapêutica mesmo após tratamento clínico agressivo, devido à imunossupressão primária ou secundária. Cuidados especiais devem ser tomados diante de neutropenia grave (neutrófilos <500). Desse modo, caso permaneçam febris após tratamento clínico, tornam-se candidatos à cirurgia. Porém, pacientes em estado grave ou imunocomprometidos podem apresentar trombocitopenia e menor atividade hemostáti-

ca, que dificultaria o controle do sangramento durante a cirurgia endoscópica nasossinusal tradicional. Além disso, cirurgias em vigência de RSAB costumam apresentar sangramento mais abundante devido à inflamação aguda da mucosa nasossinusal. A punção maxilar com lavagem antral parece desempenhar papel significativo no tratamento dos pacientes em estado grave com RSAB, pois melhora o quadro febril e permite coleta de material para cultura, sem necessidade de transporte do paciente para a sala operatória⁶⁶(C). Porém, esse procedimento pode apresentar índice considerável de falha terapêutica, pois atua apenas no seio maxilar, sendo que há acometimento associado do seio esfenoidal em cerca de 90% dos casos. Portanto, a punção esfenoidal associada à punção maxilar parece ser uma alternativa viável para o manejo cirúrgico inicial nesses pacientes⁶⁷(C). Nesse mesmo cenário, a sinuplastia por balão poderia auxiliar, pois dilataria os óstios sem ressecção mucosa, além de permitir aspiração de secreção para cultura e lavagem dos seios acometidos⁶⁸(C). Em caso de persistência de febre após punção, a cirurgia endoscópica funcional nasossinusal pode desempenhar papel no tratamento da RSAB nos pacientes em estado grave⁶⁹(C).

As complicações de RSAB podem ser classificadas em orbitárias, intracranianas e ósseas, sendo que as complicações orbitárias são muito mais frequentes que as outras duas. O papel da cirurgia dos seios paranasais nas complicações de RSAB ainda permanece controverso na literatura, havendo uma tendência maior de indicação nos casos de complicações intracranianas e ósseas do que nas orbitárias⁷⁰(B). A cirurgia endoscópica funcional nasossinusal parece ser uma alternativa segura e eficaz nas complicações de RSAB, reservando os acessos externos nos casos de osteomielite⁷¹(C).

A cirurgia dos seios paranasais pode ser evitada nos casos de complicações orbitárias de RSAB, desde que respeitados os seguintes critérios:

1. Ausência de alteração da acuidade visual, da pupila ou da retina;
2. Ausência de oftalmoplegia em uma ou mais direções;
3. Pressão intraocular de até 20 mmHg;
4. Proptose de até 5 mm;
5. Largura do abscesso de até 4 mm na tomografia computadorizada.

Porém, caso o paciente não preencha os critérios acima, apresente piora clínica a qualquer momento ou ausência de melhora clínica após 48 horas de tratamento clínico adequado, a cirurgia dos seios paranasais deve ser realizada⁷²(B). O tratamento cirúrgico das complicações orbitárias de RSAB baseia-se na cirurgia funcional endoscópica nasossinusal nos seios acometidos^{71,73}(C). Na presença de abscesso subperiosteal, a necessidade de orbitotomia externa associada dependerá da localização do abscesso (lateral, superior ou inferior). Os abscessos subperiosteais mediais podem ser drenados por via endonasal, durante a etmoidectomia⁷³(C).

Nas complicações intracranianas de RSAB, o papel da craniotomia está bem estabelecido, porém o papel da cirurgia dos seios paranasais não está bem claro ainda. A realização precoce da cirurgia endoscópica nasossinusal não pareceu alterar o curso da complicação intracraniana de RSAB, resultando em necessidade de craniotomia, mesmo em lesões pequenas⁷⁴(C). Além disso, a RSAB de base costuma ser resolvida com o tratamento clínico, mas, nos casos de complicação intracraniana, pode-se lançar mão de técnicas pouco invasivas, como trefinação

frontal com irrigação, resguardando a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais como tratamento eletivo em caso de cronificação⁷⁵(C). Como a disseminação costuma ser hematogênica, não é surpreendente que a abordagem dos seios não produza melhora imediata da complicação intracraniana. Nos casos de evidência de disseminação direta, a cirurgia parece desempenhar um papel melhor, principalmente se o defeito ósseo estiver próximo do abscesso⁷⁴(C). Mesmo assim, alguns autores preconizam o tratamento cirúrgico nasossinusal de rotina em casos de complicação intracraniana de RSAB^{76,77}(C), provavelmente na tentativa de excluir o foco primário de infecção.

A rinossinusite fúngica invasiva aguda (RSFIA) é uma doença grave, rapidamente progressiva e acomete pacientes que apresentam imunossupressão ou DM descontrolado. Os fungos que causam a RSFIA são saprófitas da cavidade nasal e faringe, porém tornam-se patogênicos devido à doença imunossupressora⁷⁸(B). O prognóstico da doença depende do diagnóstico e do tratamento precoces, com debridamento cirúrgico agressivo e terapia antifúngica sistêmica. O debridamento cirúrgico promove:

1. Diminuição da progressão da doença, dando tempo à recuperação da medula óssea;
2. Redução da carga fúngica que, por sua vez, reduz a carga sobre os neutrófilos em recuperação;
3. Prevenção do crescimento fúngico sobre o tecido desvitalizado;
4. Aumento da capacidade dos antifúngicos em atingir áreas infectadas;
5. Facilidade na irrigação nasal e na monitorização pós-operatória da doença recorrente;
6. Fornecimento de espécimes para cultura e exame histopatológico.

Porém, apesar da cirurgia desempenhar papel importante no tratamento da RSFIA, o principal fator prognóstico parece ser a recuperação da imunidade, já que as causas de morte, na maioria das vezes, são por consequência da doença de base e não da RSFIA⁷⁹(C).

Apesar do debridamento clássico por via externa ter sido muito utilizado no passado, o debridamento por via endoscópica parece também ter seu papel no tratamento cirúrgico da RSFIA. A cirurgia por via externa não mostrou vantagem sobre a cirurgia endoscópica em termos de sobrevivência⁷⁸(B). O debridamento endoscópico é adequado nos pacientes diagnosticados em estágios iniciais da doença. Além disso, promove uma opção menos traumática nesses pacientes que já têm condição de saúde mais precária. O debridamento por via externa é preferível nos casos de extensão orbitária, palatal e/ou intracraniana⁷⁸(B).

Recomendação

A cirurgia não é o tratamento de escolha nas RSAB, mas deve ser considerada em situações específicas: RSAR⁶⁵(B); nas complicações orbitárias (ainda controverso), intracranianas e ósseas (também controverso)^{70,72}(B); diante de RSFIA rapidamente progressiva em pacientes com imunossupressão como HIV ou DM descontrolado⁷⁸(B).

Conflito de interesse

Pádua FGM: consultora em atividades de educação médica continuada para Janssen-Cilag, GSK, MSD, Bayer; participando como palestrante e/ou escrevendo material didático impresso. Kosugi EM: palestrante pela MSD.

Araujo E: recebeu reembolso por comparecimento a simpósios patrocinados pelas empresas

Nycomed; recebeu honorários por apresentação, conferência e palestra patrocinada pela empresa Recrett; recebeu honorários para organizar atividade de ensino patrocinado pela empresa Bayer.

Lubianca Neto JF: recebeu honorários por palestras, produção de material impresso, artigos de revisão para Educação Médica Continuada e evento científico patrocinados pela empresa MSD; Ministrou palestras patrocinada pela AstraZeneca.

Weckx LLM: recebeu honorários por ministrar aulas patrocinadas pela empresa GSK.

Hueb MM: recebeu honorários para organizar eventos científicos patrocinados pela empresa MSD.

De Freitas MR: recebeu reembolso por comparecimento a conferências patrocinadas pelas empresas GlaxoSmithKline e Sanofi Aventis.

Lessa MM: recebeu reembolso por comparecimento a conferências patrocinadas pela empresa MSD.

Neves M: recebeu honorários por consultoria médica patrocinada pela empresa Libbs Farmacêutica.

Piltcher OB: Recebeu honorários por apresentação em palestras patrocinadas pelas empresas AstraZeneca e MSD.

Roithmann R: recebeu reembolso por comparecimento a simpósio patrocinado pelas empresas Nycomed e MSD.

REFERÊNCIAS

1. Ural A, Oktemer TK, Kizil Y, Ileri F, Uslu S. Impact of isotonic and hypertonic saline solutions on mucociliary activity in various nasal pathologies: clinical study. *J Laryngol Otol.* 2009;123:517-21.
2. Wang YH, Yang CP, Ku MS, Sun HL, Lue KH. Efficacy of nasal irrigation in the treatment of acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1696-701.
3. 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;51:1049-55.
4. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, et al. Clinical practice guideline: Adult sinusitis. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2007;137:S1-S3.
5. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD007909.
6. Sheid DC, Hamm RM. Acute bacterial rhinosinusitis in adults: part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2004;70:1697-704.
7. Adam P, Stiffman M, Blake RL Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. *Arch Fam Med* 1998; 7:39-43.
8. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 815-21.
9. Tarantino V, Stura M, Marengo G, Leproux GB, Cremonesi G. Advantages of treatment with bromhexine in acute sinus inflammation in children. Randomized Double-blind study versus placebo. *Minerva Pediatr* 1988;40:649-52.
10. Oliver DR. Letter: Bisolvon for acute sinusitis. *Med J Aust* 1974;2:794-5.
11. Harris PG. comparison of "bisolvomycin" and oxytetracycline in the treatment of acute infective sinusitis. *Practitioner* 1971;207:814-7.
12. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, Toprak S, Kilic A, Ay din S et al. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized placebo controlled double-blinded clinical study. *Acta Paediatr* 2010;99:585-9.
13. Varricchio A, Capasso M, Di Gioacchino M, Ciprandi . Inhaled thiamphenicol and acetylcysteine in children with acute bacterial rhinopharyngitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008;21:625-9.
14. Szabadka H. Clinical observations with Paxirasol nasal spray. *Ther Hung.* 1992;40:31-6.
15. Kaliner M. Treatment of sinusitis in the next millennium. *Allergy Asthma Proc* 1998;19:181-4.

16. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989;44:116-22.
17. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S1-7.
18. Baroody FM, Gungor A, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Comparison of the response to histamine challenge of the nose and the maxillary sinus: effect of loratadine. *J Appl Physiol* 1999;87:1038-47.
19. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, Quiniou M, Rat C, Cougnard J, Czarlewski W, Bousquet J. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:650-5.
20. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. *AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen)*. *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
21. Eccles R, Jawad MS, Jawad SS, Angello JT, Druce HM. Efficacy and safety of single and multiple doses of pseudoephedrine in the treatment of nasal congestion associated with common cold. *Am J Rhinol* 2005;19:25-31.
22. Sperber SJ, Turner RB, Sorrentino JV, O'Connor RR, Rogers J, Gwaltney JM Jr. Effectiveness of pseudoephedrine plus acetaminophen for treatment of symptoms attributed to the paranasal sinuses associated with the common cold. *Arch Fam Med* 2000;9:979-85.
23. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, Uchida T. A Double-blind, placebo-controlled Trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. *Clinical Pediatrics* sept 1996;457-60.
24. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology* 2005;43:205-9.
25. Barnes ML, Bialosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. *Rhinology* 2005;43:291-5.
26. Graf P, Hallén H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride, and placebo nasal sprays. *Laryngoscope* 1996;106:605-9.
27. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1996;34:9-13.
28. Wiklund L, Stierna P, Berglund R, Westrin KM, Tönnesson 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.

29. Devillier P. Pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs and ENT pathology. *Presse Med* 2001;30(39-40 Pt 2):70-9.
30. Milvio C. Nimesulide for the treatment of painful inflammatory process in the ear, nose and throat areas: a double-blind controlled study with benzydamine. *J Int Mes Res* 1984;12:327-332.
31. Stoll D. Inflammation rhinosinusienne aigue. *Presse Med* 2001;30(39-40 Pt 2):33-40.
32. 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* e2000;32:679-84.
33. Klossek JM, Desmonts-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;33:303-9.
34. Cope D, Bova R. Steroid in Otolaryngology. *Laryngoscope* 2008;118:1556-60.
35. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicilin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-95.
36. de Ferranti SD, Ioannidis JP, Lau J, Anninger WV, Barz M. Are amoxicillin and folate inhibitors as effective as other antibiotics for acute sinusitis? A meta-analysis. *BMJ* 1998; 317:632-7.
37. 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;58:176-91.
38. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;(20):1-136.
39. Meltzer EO, Orgel A, Backhaus JW, Busse WW, Druce HM, Metzger J, et al. Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotics therapy for sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:812-23.
40. Small CB, Bachert C, Lund VL, Moscatello A, Nayak AS, Berger WE. Judicious antibiotic use and intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am Jour Med.* 2007;120:289-94.
41. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran M. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:598-601.
42. Yilmaz G, Varan B, Yilmaz T, Gürakan B. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:256-9.

43. Meltzer EO, Charous L, Busse WW, Zinreich J, Lorber RR, Danzig MR. Added Relief in the Treatment of Acute Recurrent Sinusitis with Adjunctive Mometasone Furoate Nasal Spray. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:630-7.
44. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous L, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:271-8.
45. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams Jr JW, Califf RM, Simel DL, et al. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial *JAMA*;2001;286:3097-105.
46. Williamson IG, Rumsby K, Bengé S, Moore M, Smith PW, Cross M, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2487-96.
47. Lund VJ. Therapeutic targets in rhinosinusitis: Infection or inflammation? *Medscape J Med* 2008;10:105.
48. Whatley WS, Chandra RK, MacDonald CB. Systemic absorption of gentamicin nasal irrigations. *Am J Rhinol* 2006;20:251-4.
49. Rosenfeld RM, Singer M, Jones S. Systematic review of antimicrobial therapy in patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: S32-45.
50. Benninger MS, Sedory Holzer SE, Lau J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:1-7.
51. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 371:908-14.
52. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, et al. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543.
53. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000243 .
54. Tan T, Little P, Stokes T; Guideline Development Group. Antibiotic prescribing for self limiting respiratory tract infections in primary care: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337:a437.
55. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. *J Fam Pract* 2005;54:144-51.
56. Ip S, Fu L, Balk E, Chew P, Devine D, Lau J. Update on acute bacterial rhinosi-

- nusitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;124:1-3.
57. Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME, Brophy RH, Goggin A. Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA* 2001; 286:1849-56.
58. de Bock GH, Dekker FW, Stolk J, Springer MP, Kievit J, van Houwelingen JC.. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1997;50:881-90.
59. Karageorgopoulos DE, Giannopoulou KP, Grammatikos AP, Dimopoulos G, Falagas ME.. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008;178:845.
60. Henry DC, Sydnor A Jr, Settupane GA, Allen J, Burroughs S, Cobb MM, et al. Comparison of cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Clin Ther* 1999;21:1158-70.
61. 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. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:10-7.
62. Clifford K, Huck W, Shan M, Tosiello R, Echols RM, Heyd A. Double-blind comparative trial of ciprofloxacin versus clarithromycin in the treatment of acute bacterial sinusitis. *Sinusitis Infection Study Group. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:360-7.
63. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2011;7:2.
64. 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.
65. Poetker DM, Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Recurrent acute rhinosinusitis: presentation and outcomes of sinus surgery. *Am J Rhinol* 2008; 22: 329-33.
66. Rouby JJ, Laurent P, Gosnach M, Cambau E, Lamas G, Zouaoui A, et al.. Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:776-83.
67. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, Balsalobre-Filho LL, Paula Santos R, Stamm A, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24: 389-91.
68. Wittkopf ML, Becker SS, Duncavage JA, Russell PT. Balloon sinuplasty for the surgical management of immunocompromised and critically ill patients with acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:596-8.

69. Pádua FG, Bezerra TF, Voegels RL, Bento RF. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. *Acta Otolaryngol* 2011;131:166-72.
70. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:32-7.
71. Ali A, Kurien M, Mathews SS, Mathew J. Complications of acute infective rhinosinusitis: experience from a developing country. *Singapore Med J* 2005; 46: 540-4.
72. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1853-61.
73. Sultész M, Csákányi Z, Majoros T, Farkas Z, Katona G. Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1507-12.
74. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. *Am J Otolaryngol* 2010;31:25-8.
75. Lang EE, Curran AJ, Patil N, Walsh RM, Rawluk D, Walsh MA. Intracranial complications of acute frontal sinusitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:452-7.
76. Jones RL, Violaris NS, Chavda SV, Pahor AL. Intracranial complications of sinusitis: the need for aggressive management. *J Laryngol Otol* 1995;109: 1061-2.
77. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1581-6.
78. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:614-20.
79. Süslü AE, Öğretmenoğlu O, Süslü N, Yücel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:77-82.

