

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**“MICROBIOLOGIA DO MEATO MÉDIO EM CRIANÇAS COM  
RINOSSINUSITE CRÔNICA”**

*VIVIANE FELLER MARTHA*

**Orientadores:** Prof. Dra. Elisabeth Araújo

Prof. Dr. Bruno Carlos Palombini

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Porto Alegre

2003

## Ficha Catalográfica

M377d Martha, Viviane.

Diferenças entre a microbiologia da rinossinusite crônica em crianças e adultos. / Viviane Feller Martha. -- Porto Alegre: UFRGS, 2003.

166 f., : il., graf., tab.

Tese (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Pneumologia.

1. Rinossinusite: microbiologia. 2. Meato médio: microbiologia. 3. Meatos nasais. 4. Endoscopia. Título. II. Araujo, Elisabeth Pereira, orientadora. Palombini, Bruno Carlos, orientador.

CDU · 616.214

*Aos meus pais, **Marco Antônio Bandeira Martha** (em memória) e **Elaine Maria Feller Martha** pelo incentivo na escolha da medicina e por me conduzirem pelo caminho certo .*

### **Agradecimento especial**

A **Dra. Elisabeth Araujo**, por ter orientado essa pesquisa com imensa dedicação e sabedoria, sendo o seu apoio, sua disponibilidade e sua energia, fundamentais na execução deste trabalho .

# Agradecimentos

A todos que, de alguma forma, contribuíram para execução desta tese e, em especial:

- Aos colegas **Afonso Ravello Mariante** e **Lisia Ribeiro Munaro**, pela inestimável ajuda na revisão de literatura.
- Ao **Dr. Bruno Carlos Palombini** pela dedicação e orientação nesta pesquisa.
- Ao **Alan Rodrigues Birck**, pela assessoria estatística.
- Ao **Marco Aurélio da Silva**, secretário do Curso de Pós-Graduação, pela amizade, incentivo, paciência e atenção.
- Ao **Laboratório Weinmann**, por ter tornado possível a realização deste estudo.
- Aos bioquímicos **Vlademir Cantarelli** e **Tereza Brodt**, do Serviço de Bacteriologia e Biologia Molecular do Laboratório Weinmann.
- À **Maria de Lourdes Oliveira Machado dos Santos**, pela esterilização e manutenção dos equipamentos.
- À Bibliotecária **Maria Olívia Bandeira Martha** e a Profa. **Marisa Smith** pela revisão de linguagem e bibliografia.
- Ao **Pedro Moacir Bandeira Martha**, pela confecção da arte final e incansável disponibilidade.
- À **Vanessa Feller Martha**, pela amizade e auxílio na bibliografia.
- Ao meu marido **Renato George Eick** pelo apoio e companheirismo.
- À pequena Georgia, minha filha, que acompanhou a execução desta pesquisa durante toda a gestação e após seu nascimento, compartilhando tempo e atenção.



# Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

RESUMO

SUMMARY

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	4
	<b>2.1</b> <b>Objetivo Geral</b> .....	5
	<b>2.2</b> <b>Objetivos Secundários</b> .....	5
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	6
	<b>3.1</b> <b>Embriologia e Anatomia dos Seios Paranasais</b> .....	9
	<b>3.2</b> <b>Anatomia do Complexo Ostiomeatal</b> .....	11
	<b>3.3</b> <b>Fisiopatologia</b> .....	13
	<b>3.4</b> <b>Diagnóstico</b> .....	18
	<b>3.5</b> <b>Fatores Predisponentes</b> .....	20
	<b>3.6</b> <b>Tratamento</b> .....	29
	<b>3.7</b> <b>Microbiologia da Rinossinusite Crônica</b> .....	33
	3.7.1 <i>Métodos de Esterilização da Mucosa</i> .....	40
	3.7.2 <i>Métodos de Coleta</i> .....	41
	3.7.3 <i>Métodos de Interpretação das Culturas</i> .....	46
	<b>3.8</b> <b>Resistência Bacteriana</b> .....	48
<b>4</b>	<b>PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	58
	<b>4.1</b> <b>Delineamento do Estudo</b> .....	58
	<b>4.2</b> <b>Características da População Estudada</b> .....	58
	<b>4.3</b> <b>Crterios de Inclusão e Exclusão de Pacientes com Rinossinusite Crônica</b> .....	59
	<b>4.4</b> <b>Crterios Diagnósticos</b> .....	59
	<b>4.5</b> <b>Métodos de Coleta das Amostras</b> .....	60
	<b>4.6</b> <b>Técnica de Laboratório</b> .....	61
	<b>4.7</b> <b>Análise Estatística</b> .....	64
	<b>4.8</b> <b>Considerações Éticas</b> .....	65
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	66
	<b>5.1</b> <b>Gerais</b> .....	67

<b>5.2</b>	<b>Crianças</b> .....	69
5.2.1	<i>Microrganismos Aeróbios</i> .....	72
5.2.2	<i>Microrganismos Anaeróbios</i> .....	73
5.2.3	<i>Fungos</i> .....	74
5.2.4	<i>Crianças Imunodeficientes</i> .....	75
<b>5.3</b>	<b>Resistência Bacteriana</b> .....	75
<b>5.4</b>	<b>Adultos</b> .....	76
5.4.1	<i>Comparação entre os Microrganismos do Grupo de Crianças e de Adultos com Rinossinusite Crônica</i> .....	77
5.4.2	<i>Comparação entre a Resistência Bacteriana do Grupo de Crianças e de Adultos com Rinossinusite Crônica</i> .....	78
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	79
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	116
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	119

**ANEXOS**



## Lista de Abreviaturas

BHI	<i>Brain Heart Infusion Broth</i>
°C	Grau centígrado
CIM	Concentração inibitória mínima
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
<i>et al.</i>	e outros
EUA	Estados Unidos da América
FC	Fibrose Cística
Fig.	Figura
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IL	Interleucina
mm	Milímetro
N	Número
NCCLS	<i>National Committee for Clinical Laboratory Standards</i>
ORL	Otorrinolaringologia
PCO <sub>2</sub>	Pressão parcial do gás carbônico
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
RSC	Rinossinusite crônica
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
<i>sp.</i>	Espécie
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TC	Tomografia computadorizada
UFC	Unidades formadoras de colônias

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b>	Fatores associados com o diagnóstico de rinosinusite crônica .....	8
<b>Tabela 2</b>	Fatores de risco para obstrução ostial.....	22
<b>Tabela 3</b>	Tratamento da rinosinusite crônica.....	30
<b>Tabela 4</b>	Resumo de estudos em crianças com rinosinusite crônica .....	39
<b>Tabela 5</b>	Número de amostras por paciente.....	68
<b>Tabela 6</b>	Número de microrganismos por amostra .....	69
<b>Tabela 7</b>	Microrganismos isolados no meato médio de crianças com rinosinusite crônica.....	71
<b>Tabela 8</b>	Microrganismos aeróbios isolados no meato médio de crianças com rinosinusite crônica.....	73
<b>Tabela 9</b>	Microrganismos anaeróbios isolados no meato médio de crianças com rinosinusite crônica.....	74
<b>Tabela 10</b>	Microrganismos isolados no meato médio de adultos com rinosinusite crônica.....	77
<b>Tabela 11</b>	Comparação entre microrganismos isolados no grupo de crianças e adultos com rinosinusite crônica .....	7



## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b>	Esquema de crescimento dos seios paranasais .....	11
<b>Figura 2</b>	Anatomia do complexo ostiomeatal .....	12
<b>Figura 3</b>	Ciclo gerador de rinosinusite crônica .....	18
<b>Figura 4</b>	TC em incidência coronal.....	20
<b>Figura 5</b>	Visão endoscópica do meato médio direito com secreção drenando.....	44
<b>Figura 6</b>	Visão endoscópica do método de coleta de secreção do meato médio.....	60
<b>Figura 7</b>	Meios de transporte: <i>swab</i> e tioglicolato .....	61
<b>Figura 8</b>	Aspirador e frasco coletor .....	62

## **RESUMO**

A rinossinusite crônica é uma doença complexa, com etiologia multifatorial. O seu manejo é controverso, principalmente no paciente pediátrico. O tratamento preconizado é a antibioticoterapia empírica, embora o papel da infecção bacteriana não esteja completamente definido na patogênese da rinossinusite crônica.

A técnica de coleta de secreção considerada padrão áureo é a punção do seio maxilar via fossa canina. Entretanto, provoca dor, necessita da colaboração do paciente, pode causar dano ao nervo infraorbitário e em crianças, pode lesionar brotos dentários. Além disso, principalmente em pacientes pediátricos, requer sedação ou anestesia geral e identifica apenas germes restritos ao seio maxilar.

A visualização do meato médio, considerado área-chave da doença rinossinusal, através de endoscópios, permite a coleta de amostras com desconforto mínimo e a execução de culturas e testes de sensibilidade.

Este estudo visou determinar a microbiologia do meato médio por meio de coleta sob visão endoscópica em crianças com rinossinusite crônica bem como testar a sensibilidade dos germes identificados.

Foram incluídos na pesquisa 39 pacientes pediátricos com sinais e sintomas de rinossinusite por mais de 3 meses, cujas endoscopias nasais evidenciaram secreção no meato médio e com tomografia computadorizada demonstrando comprometimento dos seios paranasais. Um grupo de 94 adultos com rinossinusite crônica (RSC) foi estudado paralelamente.

Os germes mais freqüentemente encontrados no grupo das crianças foram o *Streptococcus pneumoniae* (33%), a *Moraxella catharralis* (23%) e o

*Haemophilus influenzae* (21%). O *Streptococcus pneumoniae* foi resistente a sulfametoxazol-trimetropim em 23% e à penicilina em 17% das amostras. Cepas produtoras de beta-lactamase foram encontradas em 67% e 12,5% das amostras de *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae*, respectivamente.

Nos adultos, o *Staphylococcus aureus* e o *Staphylococcus* coagulase-negativo foram os germes mais freqüentes, e apresentaram 83 % e 89 % de resistência à penicilina, respectivamente.

Bactérias Gram-negativas e *Streptococcus pneumoniae* foram estatisticamente mais freqüentes no grupo das crianças. *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus* coagulase negativo foram os germes que apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à resistência antimicrobiana entre crianças e adultos, sendo mais resistentes nestes últimos.



## **SUMMARY**

Chronic rhinosinusitis is a complex disease and its etiology multifactorial. Its management is controversial, especially in the pediatric population. Although bacterial infection is not totally defined in its pathogenesis the recommended treatment is still empiric antibiotics.

The gold standard technique to obtain secretion for culture is piercing the maxillary sinus through the canine fossa. It needs patient's collaboration, may damage the infraorbital nerve and, in children, may hurt the teeth buds. In children it may also require sedation or general anesthesia, and it can only help identify microorganisms restricted to the maxillary sinuses.

Visualization through the middle meatus, considered the key area for the rhinosinusitis disease, through endoscopy, permits the collection of samples for culture, with minimum discomfort.

This study tried to determine the microbiology of the middle meatus through collection of samples for culture and sensitivity testing under direct endoscopic vision in children with chronic rhinosinusitis.

Thirty nine children and ninety four adults with signs and symptoms attributable to rhinosinusitis for longer than three months were included in this study. All patients had nasal endoscopy with evidence of secretion in the middle meatus and computed tomography showing involvement of the paranasal sinuses.

The microorganisms most frequently encountered among children were:

*Streptococcus pneumoniae* 33%, *Moraxella catharralis* 23%, *Haemophilus influenzae* 21%. *Streptococcus pneumoniae* was resistant to



sulfametoxazol-trimetropim in 23%, and to penicillin in 17% of the samples. Beta-lactamase producing organisms were found in 67% of *Moraxella catharralis* and 12,5% of the *Haemophilus influenzae* samples.

In adults, *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus coagulase negative* were the most frequently found bacteria and were resistant to penicillin in 83% and 89% respectively.

Gram-negative bacteria and *Streptococcus pneumoniae* were statistically most frequent in the children group. *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus coagulase negative* showed a statistically significant difference regarding resistance to antimicrobials, between children and adults, being more resistant in the latter.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença inflamatória dos seios paranasais, podendo ou não ser infecciosa. Representa elevados custos ao sistema de saúde e apresenta alta morbidade associada. Estudo de Chen *et al.* estimou que a prevalência desta doença nos EUA é de 14% da população, causando redução das atividades diárias e um custo anual de 2,4 bilhões de dólares. A RSC foi descrita em 5% dos canadenses adultos, sendo considerada mais comum em mulheres, tabagistas, famílias de baixa renda e em indivíduos com doenças crônicas do trato respiratório. Além disso, compõe fator de exacerbação de asma e outras doenças crônicas (40).

Segundo estudo de Cunningham *et al.*, crianças com RSC crônica, avaliadas através da observação de pais ou responsáveis e conforme a própria percepção, apresentam mais limitações físicas do que crianças com asma, artrite juvenil e outras doenças crônicas. O impacto causado pela doença na vida dessas crianças foi considerado severo (47).

Conforme estudo de Benninger *et al.*, recentemente publicado, a RSC tem um impacto na qualidade de vida comparável a doenças crônicas graves, consideradas com alto índice de morbimortalidade, como asma, artrite reumatóide e insuficiência cardíaca (16). Apesar de sua elevada prevalência, a RSC é uma entidade pouco compreendida. O papel dos múltiplos fatores que intervêm nesta doença, como infecções bacterianas crônicas, fúngicas, osteítes, processos inflamatórios inespecíficos e muitos outros, tem sido debatido (16).

O método tradicional de coleta de amostras para estudos microbiológicos da rinossinusite é a punção do seio maxilar via fossa canina. Essa técnica, especialmente na criança, pode gerar dor, exigindo a cooperação do paciente e, em alguns casos, sedação ou até anestesia geral. Além disso, na criança, deve-se considerar o risco pela proximidade dos germes dentais com o seio maxilar(165). Outra desvantagem do método é que os microrganismos isolados

correspondem apenas aos provenientes do seio maxilar.

A endoscopia nasal permite a obtenção de amostras de secreções diretamente do local de drenagem, com poucos riscos ou desconforto.

Evidências recentes sugerem que as culturas obtidas por método de coleta endoscópica através do meato médio apresentam resultados comparáveis à punção antral, método até então consagrado como padrão áureo (187,4).

O meato médio, embora pequeno e estreito, pode ser facilmente identificado ao exame endoscópico da cavidade nasal. A presença de secreção purulenta no meato médio sugere infecção oriunda dos seios maxilares, etmoidais e/ou frontais (5).

Os pacientes pediátricos com RSC, geralmente, já foram submetidos a diversos cursos de antibióticos, fator que favorece a seleção de germes e a resistência bacteriana. O uso indiscriminado de antibióticos, a falta de adesão ao tratamento, o uso de drogas ineficazes ou em doses inadequadas contribuem para o aumento da resistência aos antimicrobianos.

A resistência bacteriana apresenta variações entre países e abrange as mais diversas áreas da Medicina. A identificação do padrão de resistência nas amostras de secreção coletadas no meato médio, sob visão endoscópica, permite o tratamento direcionado ao germe específico, através da cultura e de testes de sensibilidade aos antimicrobianos.

Com base nas considerações acima, este estudo objetivou identificar a microbiologia do meato médio em crianças com RSC e avaliar a sensibilidade desses microrganismos aos antibióticos.

## **2 OBJETIVOS**

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Identificar a microbiologia do meato médio através de amostras coletadas por endoscopia nasal em pacientes pediátricos com rinossinusite crônica (RSC).

### **2.2 Objetivos Secundários**

Avaliar a sensibilidade dos microrganismos aos antimicrobianos, em pacientes pediátricos com RSC.

Identificar a microbiologia do meato médio em pacientes adultos com RSC.

Comparar a microbiologia do meato médio e a resistência bacteriana entre crianças e adultos com RSC.

### **3 REVISÃO DE LITERATURA**

### 3 REVISÃO DA LITERATURA

O termo rinossinusite refere-se à manifestação clínica de doenças que acometem a mucosa nasossinusal, de etiologia infecciosa ou inflamatória. Rinite e sinusite apresentam-se, usualmente, como uma continuidade anatômica e fisiopatológica. Dificilmente existe sinusite sem rinite, tornando-se apropriada a utilização do termo rinossinusite (5).

Segundo dados do *National Ambulatory Medical Care Survey*, a rinossinusite é a quinta doença na frequência de prescrição de antibioticoterapia. Seu diagnóstico esteve associado a 7%, 9% e 12% de todas as prescrições de antibióticos nos anos de 1985, 1989 e 1992, respectivamente, nos EUA (133).

O Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite classificou-a, em adultos e crianças, baseado no tempo de evolução dos sintomas: aguda até 4 semanas, subaguda de 4 a 12 semanas e crônica com mais de 12 semanas. A rinossinusite é considerada recorrente na presença de 4 a 6 episódios agudos em 1 ano, com ausência total de sintomas entre as crises. A RSC é classificada como agudizada quando se observa piora de seus sintomas (5).

Não há uniformidade na definição de RSC, mas existem algumas recomendações da *American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, da *International Conference on Sinus Disease* e do Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite (123, 100,5).

A *International Conference on Sinus Disease* define RSC como sinais e sintomas de inflamação nos seios paranasais que persistem por mais de 8 a 12 semanas, associada a alterações documentadas por técnicas de imagem após pelo menos 4 semanas de tratamento clínico adequado (100).



Stankiewicz *et al.* a definem como doença persistente sem resposta a observação ou ao tratamento clínico, com evidência de hiperplasia de mucosa na avaliação radiológica (180).

Lanza *et al.* caracterizam RSC como sintomas de duração de mais de 12 semanas, sendo o diagnóstico confirmado pela presença de dois ou mais fatores maiores ou um maior e dois menores (tabela 1) (123).

Segundo Kennedy, a persistência dos sintomas por mais de 12 semanas ou 6 episódios por ano de rinosinusite bacteriana, cada um com duração de pelo menos 10 dias e associados a alterações em tomografia computadorizada (TC) após 4 semanas de tratamento, caracteriza RSC na criança (115).

Tabela 1 Fatores associados com o diagnóstico de rinosinusite crônica  
Adaptado de Lanza (123)

<b>Fatores maiores</b>	<b>Fatores menores</b>
Dor facial/pressão facial	Cefaléia
Congestão nasal	Febre
Obstrução nasal	Halitose
Secreção nasal/pós-nasal	Fadiga
Hiposmia/anosmia	Dor dentária
Secreção nasal ao exame	Tosse
	Otalgia/pressão facial

No adulto, a exacerbação aguda da rinossinusite crônica representa a piora súbita dos sintomas basais ou o aparecimento de novos sintomas (123).

### **3.1 Embriologia e Anatomia dos Seios Paranasais**

Os seios paranasais e a maior parte do nariz originam-se da cápsula etmoidal cartilaginosa ao final do segundo mês intra-uterino, final do período embrionário. De um modo geral os seios paranasais tiveram seus volumes proporcionalmente reduzidos, porém, mesmo assim, expandiram-se muito a vários espaços extra-murais, invadindo outros ossos (130).

O seio etmoidal, por ser multicelular, adquire maior irregularidade na sua expansão, alcançando grandes proporções, em especial para o espaço supra-orbital. Entre o terceiro e o quarto mês intra-uterino, as células etmoidais anteriores são esboçadas na parede do meato médio do nariz, através de um espessamento que logo evagina para o parênquima adjacente, determinando os sulcos que delinearão as células etmoidais anteriores e, entre elas, as que pneumatizarão os ossos maxilar e frontal, originando os seios correspondentes.

No recém-nascido, as células etmoidais ainda são pequenas, arredondadas, separadas, entre si e na periferia, por tecido ósseo em formação, porém já estão bem delineadas. No adulto, cada célula aérea tem um orifício próprio de drenagem, que mede de 1 a 2 mm de diâmetro e conflui para o meato médio. Essas células (três a cinco em cada lado) são separadas por delgadas paredes ósseas. Pelo menos uma das células etmoidais anteriores começa a expandir-se, de cada lado, em direção ao osso frontal, e outra para o osso maxilar. Na criança, o seio etmóide, possui um formato piramidal, com a base situada anteriormente. No adulto, sua forma assemelha-se a uma caixa

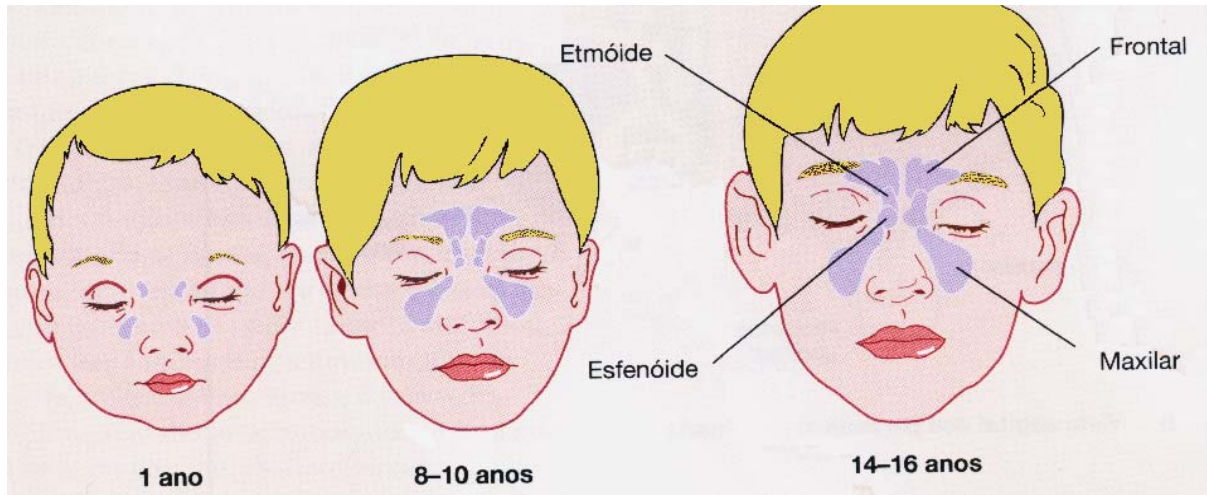
trapezóide (173).

O desenvolvimento pré-natal do seio maxilar está associado ao desenvolvimento simultâneo do processo unciforme e do infundíbulo etmoidal. Em embriões com 70 dias de vida, é possível reconhecer uma estrutura de 1mm no seu maior diâmetro, que originará, futuramente, o seio maxilar. No recém-nascido a termo, o seio maxilar possui 7mm no sentido ântero-posterior, 4mm no vertical e 3mm no horizontal. A expansão do seio maxilar necessita, então, aguardar que a maxila se desenvolva e a posição de seu assoalho é determinada pela erupção dentária. O assoalho do seio maxilar situa-se aproximadamente 4mm acima do assoalho nasal nos primeiros anos de vida, tornando-se paralelo ao assoalho nasal ao redor dos 8-9 anos, e cerca de 4-7mm inferior ao mesmo parâmetro na vida adulta, dependendo da anatomia dentária (167, 204, 173).

O seio frontal desenvolve-se a partir de uma célula etmoidal anterior e migra para posição acima da órbita após o quinto ou sexto ano de vida. O seio frontal não está totalmente desenvolvido até o final da adolescência e, apesar de não ser um sítio freqüente de infecção, pode constituir um foco de disseminação de infecção para a órbita ou para o sistema nervoso central (130).

O seio esfenoidal está em situação imediatamente anterior à fossa pituitária e logo atrás do seio etmoidal posterior. Sua pneumatização ocorre entre quatro e seis anos e seu crescimento totaliza-se ao redor dos dez anos de idade (145).

De uma maneira geral, os seios paranasais crescem mais rapidamente após o sétimo ano de vida, e atingem sua maturidade em relação ao tamanho na puberdade (145) (figura 1).



**Fig. 1** Esquema de crescimento dos seios paranasais

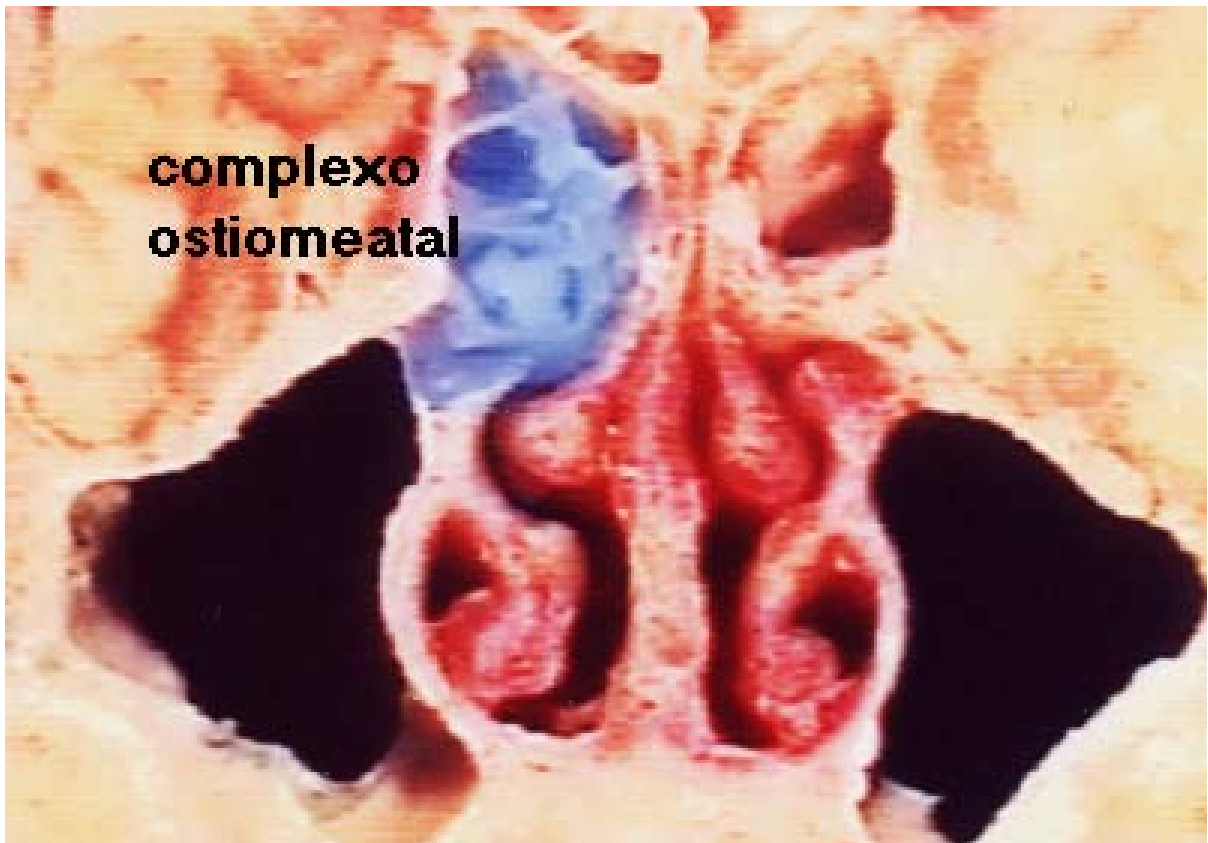
Como o desenvolvimento dos seios frontal e esfenoidal é mais lento e tardio, a sinusopatia na infância limita-se principalmente aos seios maxilar e etmoidal.

### **3.2 Anatomia do Complexo Ostiomeatal**

A região denominada complexo ostiomeatal refere-se à área limitada medialmente pela concha média, lateralmente pela lâmina papirácea e superior e posteriormente pela lamela basal (figura 2). As bordas inferior e anterior do complexo ostiomeatal são abertas. Esse espaço contém o *agger nasi*, o recesso nasofrontal, o infundíbulo, a bula etmoidal e as células etmoidais anteriores(122).

Imediatamente abaixo da borda de fixação da concha média encontra-se a saliência de uma célula volumosa e constante denominada bula etmoidal. Adiante e abaixo desta situa-se o processo uncinado, um osso longo e fino em forma de cimitarra. Entre a superfície livre do processo uncinado e a bula

etmoidal há uma abertura estreita chamada hiato semilunar, que se funde anteriormente ao infundíbulo etmoidal. Nessa região desemboca a maioria dos seios paranasais; na porção ântero-superior drenam os seios frontais através de um ducto estreito e tortuoso; posterior e inferiormente, os seios maxilares; e, entre ambos, drenam as células etmoidais anteriores. As células etmoidais posteriores e o seio esfenoidal comunicam-se com o meato superior e o recesso esfenoetmoidal, respectivamente (33, 145).



**Fig. 2** Anatomia do complexo ostiomeatal

### **3.3 Fisiopatologia**

Existem três elementos fundamentais para o funcionamento normal dos seios paranasais: a patência do óstio de drenagem, a função do aparato ciliar e a qualidade das secreções.

O complexo ostiomeatal representa a via final comum de drenagem e ventilação dos seios frontal, maxilar e etmoidal anterior.

A obstrução do óstio sinusal leva a um aumento transitório da pressão intranasal, seguido pelo desenvolvimento de pressão negativa no interior do seio (9); o oxigênio do ar é rapidamente absorvido, deixando a pressão intranasal negativa. Essa pressão negativa pode produzir uma sensação de desconforto no terço médio da face, característica comum a muitas infecções virais do trato respiratório superior e a alergias (153). Devido à pobre ventilação, o pH do seio envolvido diminui, o que, por sua vez, reduz o movimento ciliar (179). A hipóxia leva a uma vasodilatação com edema tissular local e transudação de fluidos, o que é agravado pela disfunção das glândulas mucosas e secreção hiperviscosa (120). Com o aumento da viscosidade das secreções, a camada gel do tapete mucoso torna-se mais espessa, diminuindo o transporte em direção ao óstio (179). Em muitas partes do complexo ostiomeatal duas camadas de mucosa entram em contato uma com a outra, o que aumenta a possibilidade de alteração na depuração mucociliar. As secreções podem, então, ser retidas, criando condições favoráveis para infecção, mesmo sem a completa oclusão do óstio (177).

A composição e as trocas gasosas dentro do seio estão relacionadas à patência do óstio e à presença ou ausência de secreções purulentas. Estudos experimentais das trocas gasosas do seio maxilar em humanos demonstraram

que existe um equilíbrio entre a entrada de ar através do óstio e o consumo local, desde que a área funcional do óstio seja de, no mínimo, 5 mm<sup>2</sup> (9).

Na presença de uma obstrução do óstio, o conteúdo de oxigênio se reduz de 16% para 11%. Com a proliferação bacteriana, ocorrerão profundas alterações na composição gasosa local. Na presença de pus, as secreções aspiradas do seio apresentam PO<sub>2</sub> próxima a zero, a PCO<sub>2</sub> duplica-se e o pH cai de 7,4 para 6,8. A baixa da PO<sub>2</sub>, em especial, deve-se ao consumo de oxigênio pelas bactérias (34). Um edema de óstio de 1 mm tem uma grande influência no tempo necessário para realizar as trocas gasosas. Além disso, a respiração bucal torna a velocidade das trocas gasosas duas vezes mais lenta se comparada com a respiração nasal. Durante a respiração nasal normal, com óstio patente, cerca de 90% do ar sinusal é trocado em 5 minutos (9). Entretanto, o metabolismo leucocitário local parece desempenhar um papel importante na composição alterada de gás. Devido a um suprimento inadequado de oxigênio, ocorre um déficit de energia na mucosa sinusal que adere ao metabolismo anaeróbio. Essa forma de gerar energia contribui para a instalação de uma acidose metabólica. Além disso, os leucócitos utilizam o glicogênio como fonte de energia, e a glicólise leva à acidose láctica (9). A acidose láctica exerce uma ação inibitória sobre os mecanismos humanos de resposta imunológica e pode ser utilizada por certos microrganismos como fonte de energia (213). Apesar de sua origem leucocitária, o ácido láctico promove infecção bacteriana e, juntamente com outros ácidos orgânicos (succínico e butírico), contribui para a disfunção dos mecanismos de defesa antimicrobianos (213). A tensão de oxigênio reduzida retarda a destruição bacteriana pelos granulócitos, que, assim como seu mecanismo bactericida mais eficiente, é dependente de oxigênio (189, 190, 217).

A pressão negativa intra-sinusal favorece a inoculação de bactérias desde a cavidade nasal, mesmo contra o sentido do deslocamento resultante dos movimentos ciliares. Essa aspiração de bactérias é facilitada pela inspiração

forçada pelo nariz e pela ação de assoá-lo (206). A infecção bacteriana causa a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares com liberação de enzimas proteolíticas, o que tem papel importante na potencialização e manutenção do processo inflamatório (91). A destruição tissular na rinosinusite purulenta é causada primariamente pelas células inflamatórias e não pela própria bactéria (63). Nos casos de superinfecção bacteriana ou viral, não apenas as glândulas mucosas são afetadas, como também ocorrem perdas ou metaplasias de células epiteliais. Desse modo, a mucosa torna-se incapaz de realizar adequadamente sua função de limpeza mucociliar (179). Como afirmam Van Cauwenberge e Ingels, muitos eventos podem agir sinergicamente para diminuir e/ou desorganizar a atividade ciliar: liberação de enzimas proteolíticas por neutrófilos; liberação de fatores inflamatórios por bactérias como *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*; diminuição da tensão de oxigênio e aumento da pressão parcial de oxigênio (196).

A mucosa, as células ciliadas e a camada de muco funcionam como uma unidade única. A RSC pode envolver apenas um ou todos os seios paranasais, dependendo do funcionamento desse arranjo.

A membrana mucosa do seio e suas comunicações são constituídas de epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado. Os cílios da mucosa são responsáveis pela drenagem das secreções do seio em direção ao seu óstio natural e para a nasofaringe. O entendimento e a preservação desses mecanismos de drenagem são essenciais para o sucesso da cirurgia sinusal (153, 178).

Os cílios são longos, delgados, como projeções de pêlos que se estendem da mucosa. No centro do cílio existem dois túbulos rodeados por um anel com nove pares de microtúbulos conectados por braços de dineína.

O cílio move-se em uma direção específica com um rápido movimento na ida e lento na volta, aproximadamente 1000 vezes por minuto em uma mucosa normal (162).



Esse movimento ocorre apenas em um meio líquido. A camada de cobertura de muco é dupla, com um fluido viscoso na camada superior e seroso na camada inferior. A espessa camada externa contém bactérias e debris celulares. Os cílios mal tocam a camada externa e através de um movimento coordenado propagam a camada espessa ao longo de trajetos específicos. A anormalidade mais comum dos cílios ocorre nos braços de dineína (62).

Estudos sugerem que ainda existe alguma motilidade nessas células ciliares defeituosas, mas, de qualquer maneira, RSC não está necessariamente associada com anormalidades na estrutura ciliar (73).

Como afirma Stammberger, estudos de microscopia eletrônica indicam uma variedade de patologias dos padrões ciliares em doenças da mucosa sinusal. Uma dessas pesquisas foi realizada em indivíduos com RSC maxilar, e observaram-se filamentos consideravelmente mais delgados e longos do que os cílios normais (179). Acredita-se que esses filamentos não transportem muco, pois são, via de regra, completamente tricomatosos. Deve-se perceber, no entanto, que 3 de cada 4 pacientes com RSC mostram atividade ciliar normal (146).

Mygind *et al.* relataram que infecções bacterianas estavam associadas com pequena quantidade de células ciliadas, pois havia uma perda dessas células em vigência de infecções agudas. Defeitos ciliares, temporariamente adquiridos, têm sido observados em mucosa nasal de crianças com infecções agudas das vias aéreas superiores (142).

Wilson *et al.* descreveram que o *clearance* ciliar era prolongado em pacientes infectados e que a frequência de batimentos ciliares era mais lenta nesses indivíduos quando comparados com indivíduos sadios. Os mesmos autores sugeriram que a inibição da função ciliar foi secundária às toxinas produzidas pela resposta inflamatória, e não pelas bactérias em si (215).

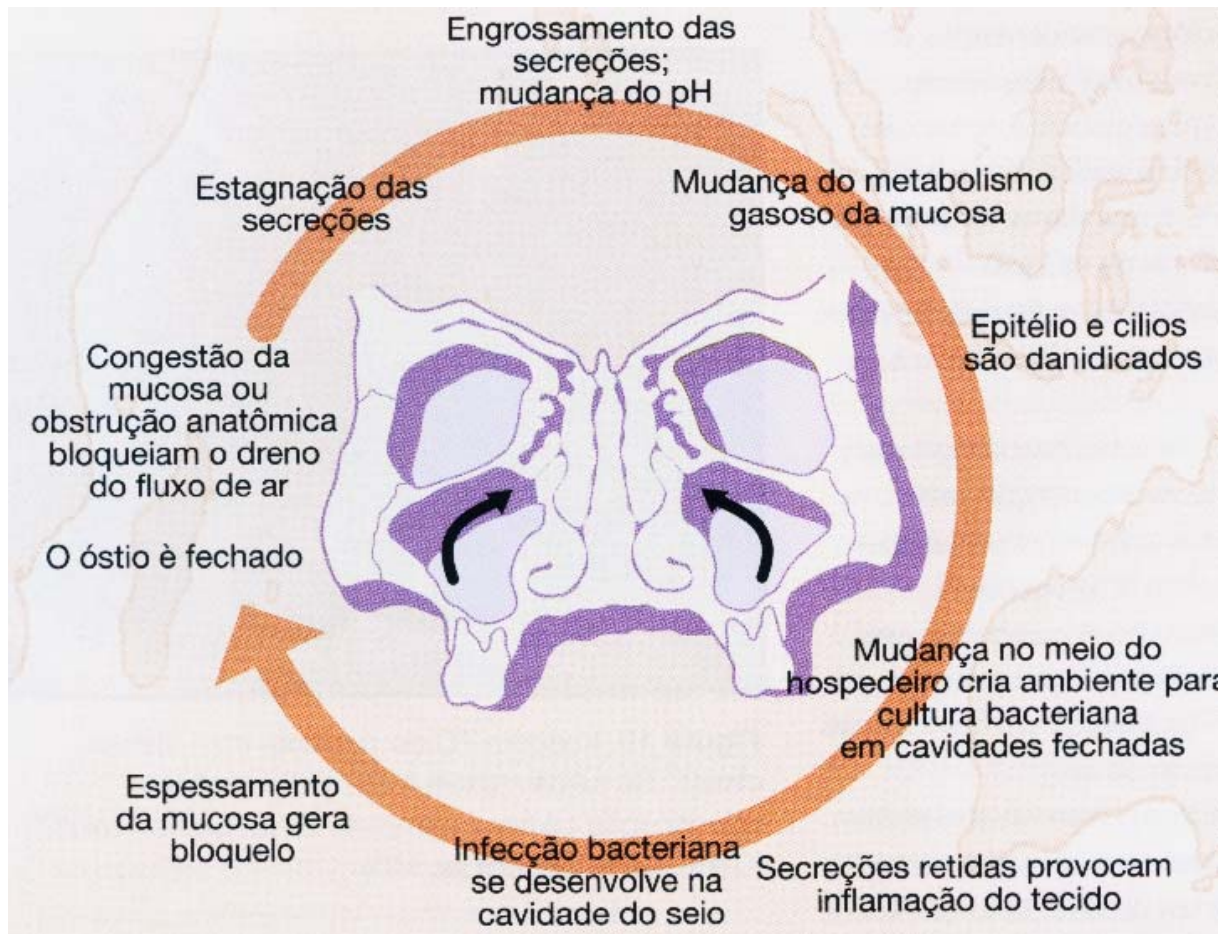
Suspeita-se que um estágio intermediário de inflamação resulte em

estase do fluxo sanguíneo local, dano tecidual, edema, seguido por um aumento e mudança nas características da secreção, com uma redução no transporte ciliar.

O predomínio de eosinófilos nos tecidos e nas secreções, a produção de óxido nítrico, a formação de pólipos, a presença de fatores genéticos e ambientais, além de fungos, podem estar relacionados à presença de RSC. O correto significado desses achados e sua correlação com o sucesso do tratamento permanecem indeterminados (123).

Alterações na camada de muco, como as que ocorrem na asma e na fibrose cística, diminuem a motilidade ciliar e são associadas a infecções recorrentes do trato respiratório superior.

Em resumo, as alterações na depuração mucociliar e da viscosidade do muco patologicamente modificado resultam na retenção de secreções que causam inflamação tecidual, espessamento da mucosa e posterior bloqueio do meato médio, o que fecha o ciclo vicioso (179). A metaplasia das células de Goblet pode levar a invaginações epiteliais que, por sua vez, podem causar cistos. Esses cistos mucosos provocam o extravasamento do muco, que causa reações granulomatosas, resultando no espessamento da membrana mucosa. A chave para a infecção dos seios paranasais são os óstios, que estão para eles assim como a tuba auditiva está para a cavidade do ouvido médio (153, 206). Edema da mucosa e/ou obstrução mecânica dão origem a uma sucessão de eventos descritos como "ciclo gerador de rinosinusite crônica" (60, 115) (figura 3).



**Fig. 3** Ciclo gerador de rinossinusite crônica

### 3.4 Diagnóstico

De um modo geral, os pacientes com RSC apresentam obstrução nasal, rinorréia, congestão, pressão e hiposmia, além de outros sintomas, como tosse, cefaléia, halitose, fadiga, irritação na garganta e rouquidão, que persistem mesmo após terapia medicamentosa adequada (5, 115, 123).

Como a relação entre o tamanho do óstio de drenagem e o tamanho dos seios da face é na criança menor que no adulto, alguns sinais e sintomas diferem nesses grupos etários. A criança produz e elimina mais secreções,

principalmente pelo nariz. A tosse pode ser seca ou úmida e pode estar presente durante o dia, embora seja mais intensa à noite. A tosse exclusivamente noturna pode ser sinal residual de infecção de via aérea superior. A febre, quando existe, geralmente é de baixa intensidade. Dor de garganta pode ser resultante da respiração bucal e os pais referem respiração fétida mesmo na ausência de alterações da faringe, problemas dentários ou corpo estranho. Cefaléia não é queixa comum, mas, quando presente, surge mais pela manhã e costuma estar acompanhada de sintomas respiratórios. Crianças podem manifestar seu desconforto através da irritabilidade. A otite média aguda ou secretora é achado comum em crianças com RSC e a presença de pólipos deve alertar para a possibilidade de RSC (165).

Um exame físico otorrinolaringológico completo, incluindo exame da cabeça e pescoço, deve ser realizado, com ênfase na cavidade nasal. A endoscopia rígida ou flexível do nariz e da nasofaringe deve ser executada em todos os pacientes com queixas nasais (5). Apesar de não proporcionar a mesma iluminação e amplitude do rígido, o endoscópio flexível permite uma avaliação mais completa e menos dolorosa, principalmente em crianças.

Visualiza-se a região em busca de anormalidades anatômicas, mudanças de coloração da mucosa, secreções, deformidades septais, tumores e outras doenças da nasofaringe .

Uma cavidade nasal aparentemente normal não exclui a possibilidade da doença (5, 111, 115). Pacientes com sinais clínicos devem ser submetidos à TC para um diagnóstico definitivo. A correlação entre sinais clínicos e estudos de imagem permite um diagnóstico mais acurado (5, 80, 112).

Diversos estudos demonstram a importância do diagnóstico por imagem na RSC. A TC é o método não-invasivo mais sensível para o estudo da cavidade nasal e dos seios paranasais, especialmente para o seio etmoidal (5, 129, 128, 218).

Está indicada em rinossinusites que não estejam evoluindo bem apesar de tratamento clínico adequado, nas rinossinusites crônicas, nas recorrentes e nas complicações das agudas (5) (figura 4).



**Fig. 4** TC em incidência coronal

### **3.5 Fatores Predisponentes**

Alguns estudos demonstram uma nítida redução na prevalência de rinossinusite crônica em crianças após os 6-8 anos de idade, sugerindo uma tendência à recuperação espontânea desta doença (75, 159, 170). Para Clement *et al.* isso ocorre devido à imaturidade do sistema imune da criança abaixo de seis anos, e caracteriza a história natural da doença (42).

Os mesmos autores demonstraram um aumento significativo na freqüência de RSC durante o outono e o inverno em locais de clima temperado. Eles também evidenciaram um aumento dramático e recorrente de RSC em crianças pequenas que permanecem em creches, quando comparadas com crianças da mesma idade que não as freqüentam. O aleitamento materno, apesar de seus indiscutíveis benefícios, ainda não demonstrou influência benéfica em crianças com rinosinusite (42).

O tabagismo passivo é um fator de risco de alguma importância, principalmente em crianças alérgicas (40, 148). Estudo realizado por Barr *et al.* demonstrou que a ocorrência de rinosinusite crônica é significativamente maior em crianças com mães fumantes, comparativamente a crianças sem fumantes na família (13).

O complexo ostiomeatal é uma entidade funcional que representa a via final comum de drenagem e ventilação das células dos seios frontal, maxilar e etmóide anterior. Há uma série de fatores de risco (Tabela 2) para a ocorrência de obstrução, sendo parte desses internos ao complexo ostiomeatal ou ao seu nível de drenagem no meato médio. Diversos fatores de risco podem ocorrer simultaneamente em um paciente. Por exemplo, uma inflamação ocasionada por alergia e/ou uma infecção viral, pode estar associada a alguma anormalidade estrutural.

Tabela 2 Fatores de risco para obstrução ostial

EDEMA DE MUCOSA	OBSTRUÇÃO MECÂNICA
Doenças sistêmicas	Desvio septal
Rinite alérgica	Célula etmoidal infraorbitária ( <i>Haller</i> )
IVAS viral recorrente	Célula do <i>Agger nasi</i>
Fibrose cística	Concha média bolhosa
Imunodeficiência	Corneto médio paradoxal
Discinesia ciliar	Variações do processo unciforme
Refluxo gastroesofágico	Hipoplasia do seio maxilar
Poluentes	Atresia de coana
Insultos locais	Hipertrofia adenoideiana
Trauma facial	Corpo estranho
Natação ou mergulho	Pólipos nasais
Rinite medicamentosa	Tumor

As variações anatômicas da parede lateral nasal na criança podem ser avaliadas através do exame endoscópico e do estudo tomográfico em cortes axiais e coronais.

A TC pode identificar uma variedade de problemas anatômicos, tais como desvio de septo, células *haller* e células *agger nasi*, hipoplasia de seio maxilar, concha média paradoxal, bula etmoidal proeminente, concha média bolhosa e processo uncinado proeminente. Tumores de rinofaringe e lesões destrutivas da linha média também podem ser identificadas em TC. A área

oposta ao corneto médio é o sítio mais vulnerável de desvio, ocasionando obstrução do complexo ostiomeatal (206, 42).

Em crianças têm sido demonstrado que a integridade do funcionamento do sistema imunológico e/ou da resposta da mucosa aos patógenos são os principais elementos de proteção dos seios paranasais, e não a ausência de variações anatômicas (214). Entretanto, alguns autores postulam que variações são significativas na patogênese da rinossinusite (104, 222, 15).

Garashchenko, analisando 233 crianças com RSC, concluiu que, na maioria delas, afecções crônicas do nariz e seios paranasais eram acompanhadas de malformações das estruturas intranasais, com deterioração do transporte mucociliar nessas localizações (76).

Sivasli *et al.* avaliaram 47 crianças com RSC, tentando relacionar e associar as variações anatômicas com o acometimento nasosinusal. A pneumatização da concha média foi a variação anatômica mais encontrada, seguida pela pneumatização da concha superior, células *haller* e células *agger nasi*. Neste estudo, o seio maxilar foi o mais frequentemente acometido por rinossinusite, seguido pelos seios etmóide e esfenóide. Entretanto, os autores não encontraram relação significativa entre variações anatômicas e rinossinusites (175).

Em relação aos fatores sistêmicos mais comuns nas crianças, consideram-se alergias, asma, imunodeficiências primárias e adquiridas, doenças relacionadas ao muco nasal, como fibrose cística e refluxo gastroesofágico.

Encontra-se amplamente publicado na literatura que a rinite alérgica é um fator de risco importante, senão o mais importante, para o desenvolvimento de infecção sinusal (141, 79, 75, 220). A alergia produz edema da mucosa do nariz e seios paranasais; edema causa obstrução do óstio, aumentando o risco de infecção. A exposição repetida aos alergenos reduz o limiar de resposta da



mucosa a outros alérgenos, poluentes e irritantes, aumentando o edema da mucosa. Esse é o chamado efeito sensibilizador (121).

Contudo, existem poucos trabalhos prospectivos avaliando a ocorrência de rinossinusite ou infecção de via aérea superior em pacientes sofrendo de rinite alérgica sazonal ou perene.

Em 1982, Rachelefsky descreveu que 53% das crianças com doença alérgica tinham Rx de seios paranasais anormais. Este autor também evidenciou que aqueles pacientes com rinite aguda viral freqüentemente teriam radiografias dos seios paranasais anormais (159).

De acordo com Hinriksdóttir e Melin, em estudo publicado em 1994, indivíduos alérgicos não apresentam rinossinusite com freqüência ou intensidade maior do que não alérgicos (97).

Um estudo publicado por Lombardi *et al.*, em 1996, realizado com um grupo não-selecionado de crianças com idade média de 8,6 anos, demonstrou a prevalência de 13.1% em rinossinusite, dos quais 78% tinham rinite alérgica. Entretanto, somente o teste cutâneo de reação ao pólen da grama bermuda foi significativamente associado à rinossinusite (126).

Para Kennedy a alergia é pouco considerada como causa de rinossinusite, exceto em um grupo de pacientes extremamente atópicos do seu estudo (115). Entretanto, a presença de doença alérgica significativa tem sido demonstrada como fator predisponente de pobre resolução da RSC após tratamento cirúrgico. Associações similares foram encontradas entre pacientes com rinossinusite aguda e RSC com doença extensa (97).

A associação entre asma e rinossinusite tem sido cada vez mais evidenciada em estudos e demonstrada na prática clínica. A elevada incidência de evidências radiológicas de rinossinusite, na ordem de 40% a 60% , tem sido demonstrada em pacientes asmáticos. Existem dados indicativos de que

pacientes que apresentam dificuldades em controlar a asma melhoram quando a rinossinusite coexistente é tratada, clínica ou cirurgicamente (131).

Esse fato pode sugerir um papel etiológico da rinossinusite na doença de via aérea inferior. Os possíveis mecanismos que associam rinossinusite e asma são: reflexo naso-sino-brônquico, eosinofilia e mediadores de inflamação. O reflexo naso-sino-brônquico é o trajeto neuroanatômico que pode reflexamente conectar os seios paranasais aos pulmões. Receptores nasosinusais dariam origem a fibras aferentes que formariam parte do nervo trigêmeo; este, ao passar no tronco cerebral, conectaria, via formação reticular, com o núcleo dorsal do vago. Partindo do núcleo vagal, fibras motoras e eferentes parassimpáticas conduziriam estímulos elétricos até o brônquio. Evidências sugerem que a eosinofilia representa um papel importante em doenças mediadas pelo epitélio brônquico. Na asma, os eosinófilos agiriam como células efetoras na doença inflamatória crônica do epitélio respiratório paranasal, sugerindo que doenças sinusais em pacientes com asma podem ter exatamente o mesmo mecanismo. Outro mecanismo proposto para a rinossinusite é a estimulação local de receptores irritativos com reflexo de broncoespasmo e aspiração de mediadores da inflamação para dentro da via aérea inferior (130).

Bresciane *et al.*, analisando tomografias computadorizadas, verificaram que pacientes com asma grave tem significativamente mais doenças dos seios paranasais quando comparados a pacientes com asma leve (23).

No estudo de Tosca e Consentino, 18 crianças com RSC e asma de difícil controle (mesmo recebendo altas doses de corticóide inalatório) foram avaliadas e receberam tratamento combinado amoxicilina e ácido clavulínico associado à corticoesteróide *spray* nasal e deflazacort via oral (192). Através de lavado nasal foi mensurado o nível de citocinas e, através de esfregaço de células da mucosa nasal, foi realizada análise citológica em todos os pacientes, antes e após o tratamento. A função respiratória e os sintomas melhoraram após

um mês de tratamento. Houve uma significativa diminuição de níveis de interleucina 4 ( $p < 0,001$ ) e aumento nos níveis de interferon- $\gamma$  ( $p < 0,001$ ). Portanto, concluiu-se que o tratamento para RSC é capaz de melhorar os sintomas e a função respiratória em crianças asmáticas.

A imunodeficiência primária faz parte de um grupo de doenças resultantes de várias anormalidades do sistema imune. As mais comuns são: imunodeficiência comum variável, deficiência seletiva de IgA; agamaglobulinemia ligada ao X e ataxia-telangiectasia (43,147). Devido a esses defeitos do sistema imunológico há elevada possibilidade de vários microrganismos causarem infecções (147, 48). Nestas situações, infecções recorrentes e crônicas são freqüentemente encontradas (164, 181, 11).

O sistema imunológico tem papel um importante no desenvolvimento de infecções freqüentes, principalmente devido a imunodeficiências menores, como subclasses anormais de IgG, falência na produção de anticorpos contra antígenos polissacarídeos, como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*, anormalidades da fagocitose e polimorfismo do receptor para fixação do complemento da molécula IgG.

Infecções recorrentes das vias aéreas superiores certamente ocorrem na presença de imunodeficiências, tanto aquelas relacionadas ao sistema humoral e granulocítico quanto às anormalidades das células T(43).

Imunodeficiências menores foram avaliadas em um estudo de crianças com infecções recorrentes. Rinossinusite estava presente em 13 crianças, estando essa infecção associada em 100% dos casos com infecção em outras localizações. As subclasses 2 e 4 de IgG sérica foram mensuradas nesses pacientes e em um grupo controle de crianças saudáveis. Os níveis dessas foram significativamente mais baixos nos pacientes com infecções recorrentes (129).

Na RSC, embora muitos autores propaguem o uso de altas doses de imunoglobulinas como tratamento de escolha, poucas vezes há um resultado

satisfatório principalmente quando o sistema humoral e celular estão comprometidos (171, 31, 87). A manutenção da terapia com antibióticos provou seus benefícios durante décadas, mas as desvantagens ocasionadas pela resistência bacteriana, potenciais efeitos adversos e altos custos devem ser considerados (186).

Os pacientes transplantados também são considerados portadores de imunodeficiência adquirida, devido ao uso de terapia imunossupressora. Além de apresentar infecções bacterianas, pacientes com imunodeficiências podem ser acometidos por infecções fúngicas, marcadas pela gravidade do quadro clínico.

Rinossinusite é comumente encontrada em pacientes infectados com vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) (188). Em estudo realizado em 1997, com 58 pacientes infectados pelo HIV, 31% apresentavam RSC (54).

Fibrose cística (FC) é uma doença transmissível por um gene autossômico recessivo caracterizado por envolvimento generalizado das glândulas exócrinas (51). Aproximadamente 5% da população caucasiana é portadora desse gene e um a cada 2000 recém-nascidos é afetado. Múltiplos órgãos são acometidos: pulmões, trato gastrointestinal e sistema glandular exócrino. Pacientes com fibrose cística freqüentemente sofrem de obstrução nasal crônica, polipose ou RSC (153, 37).

Aproximadamente 25% dos pacientes com FC possuem episódios recorrentes de RSC. Um percentual similar tem pólipos nasais e a cirurgia endoscópica nasal funcional é o segundo procedimento cirúrgico mais freqüente em FC (46, 105, 219).

*Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* são os microrganismos mais comumente encontrados em pacientes com RSC e FC (146).

No estudo de Yamada *et al.*, foram administrados macrolídeos para pacientes com pólipos e RSC, durante 3 meses. Antes do tratamento foram verificados níveis de interleucina 8, através de lavagens nasais. Esses níveis diminuíram durante o tratamento com macrolídeos e houve significativa correlação entre eles e o tamanho dos pólipos (210).

Na FC, a terapia medicamentosa para o tratamento da rinosinusite é muito importante pelo impacto que causa, tanto na via aérea superior, quanto inferior, trazendo melhora do estado geral do paciente. Infecções agudas se sobrepõem a um quadro crônico de rinosinusite. Antibioticoterapia profilática é utilizada, tanto tópica quanto sistêmica, para prevenção da colonização da via aérea (161).

Shapiro e Milmoie analisaram 20 pacientes com RSC e FC que apresentavam aumento dos sintomas respiratórios, especialmente rinorréia e exacerbação da tosse. Foram coletados aspirados dos seios maxilares e culturas quantitativas. Os aeróbios mais encontrados foram *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus alfa hemolítico*. Os anaeróbios encontrados foram *Bacterioides oralis* (174).

Pacientes com fibrose cística e RSC possuem risco aumentado de pneumonias e necessidade de transplante pulmonar. Davidson *et al.*, em 1995, publicaram estudo sobre um protocolo de tratamento e manejo para esses pacientes, desenvolvido pela Clínica de Disfunção Ciliar, da Universidade da Califórnia, San Diego. Esse protocolo preconiza irrigações nasais com tobramicina, evidenciando uma inibição do crescimento de germes do grupo das *Pseudomonas* (52).

A relação entre refluxo gastroesofágico e distúrbios de via aérea superior já está estabelecida. Entretanto, existe pouca documentação sobre sua contribuição para a rinosinusite crônica. Em 1991, Contencin *et al.* realizaram um estudo com 22 crianças com RSC resistentes ao tratamento e identificaram o

RGE como um fator predisponente e como uma causa importante de insucesso da cirurgia endoscópica (44).

Bothwell *et al.* analisaram 33 crianças com RSC e com indicação de tratamento cirúrgico. Antes de realizar cirurgia essas crianças foram avaliadas por um gastroenterologista, verificando-se que possuíam algum sinal sugestivo de refluxo gastroesofágico. Foi realizado tratamento clínico anti-refluxo em todas elas. Conforme os autores, houve uma significativa melhora das crianças e o procedimento cirúrgico foi evitado em 89% dos casos. Os autores concluem que a avaliação e tratamento do refluxo gastroesofágico deve ser realizado antes de uma intervenção cirúrgica para tratamento da RSC na criança (22).

Dibase *et al.*, analisando 20 pacientes com RSC e refluxo gastroesofágico, encontraram, após tratamento para o refluxo, melhora dos sintomas sinusais em 67% deles. Entretanto, os autores ressaltaram que essas duas doenças apresentam alta prevalência na população em geral e que a associação entre elas necessita confirmação através de estudos com amostras maiores e maior tempo de acompanhamento(55).

Os pacientes com RSC devem, portanto, ser avaliados na busca de fatores associados que possam estar desencadeando a doença. Cada paciente merece ser investigado, fatores ambientais, locais e sistêmicos devem ser tratados conjuntamente.

### **3.6 Tratamento**

O tratamento da RSC em crianças e adolescentes tem sido motivo de muita discussão e controvérsia.

Em relação ao tratamento da RSC na criança, assim como no adulto, a antibioticoterapia é a primeira escolha. Os pacientes devem receber orientações quanto aos cuidados a serem tomados e à evolução de sua doença. Para que isso

seja possível, é necessário pesquisar a presença dos fatores predisponentes ou a associação com doenças sistêmicas. Devido à proximidade dos orifícios de drenagem com o respectivo seio paranasal na criança, é de se esperar que uma higiene nasal constitua etapa primordial para um adequado tratamento (163).

Os objetivos do tratamento são: erradicar a infecção, diminuir a duração da doença e prevenir complicações.

A antibioticoterapia, tanto na rinosinusite aguda, quanto na RSC, geralmente se realiza de maneira empírica, baseada em dados microbiológicos (culturas e sensibilidade *in vitro* aos antimicrobianos) e em estudos publicados na literatura.

A tabela 3 compõe a recomendação do Consenso Latino Americano em relação ao tratamento da RSC na criança.

**Tabela 3** Tratamento na RSC da criança  
Adaptado do Consenso Latino Americano

<b>Esquemas de 3-6 semanas</b>	
Amoxicilina-clavulanato	25-50mg/kg/dia c/8h
Metronidazol + cefalexina	15mg/kg/dia + 25-50mg/kg/dia
Metronidazol + cefaclor	15mg/kg/dia + 20mg/kg/dia
Metronidazol + cefprozila	15mg/kg/dia + 15mg/kg/dia
Metronidazol + cefuroxima	15mg/kg/dia + 15mg/kg/dia

Conforme o Consenso Latino-Americano, no tratamento antimicrobiano das RSC, sempre que possível, deve-se realizar cultura para o antibiograma por punção maxilar ou endoscopia do meato médio. Nas RSC, as culturas devem ser colhidas e semeadas em condições de aerobiose e de anaerobiose.

Em pacientes imunocomprometidos, como granulopênicos, portadores de síndrome de imunodeficiência adquirida e pacientes com fibrose cística, a possibilidade de germes Gram-negativos deve ser considerada, especialmente a

*Pseudomonas aeruginosa*. A utilização de uma cefalosporina com atividade antipseudomonas, como a ceftazidime, ou uma quinolona, como a ciprofloxacina, associada ou não a aminoglicosídeos, como a amicacina, na dependência da gravidade, são ótimas opções (5).

O tempo de tratamento dependerá das outras medidas terapêuticas, incluindo o tratamento cirúrgico e o tratamento antibiótico prévio. Geralmente o tratamento tem duração de 4 a 6 semanas.

Freqüentemente, pacientes com RSC são tratados com corticoesteróide oral ou tópico, na tentativa de controlar o processo inflamatório. A utilidade deste tratamento é bem documentada em pacientes com pólipos nasais. Entretanto, nenhum estudo controlado, publicado, apresentando os benefícios do tratamento em pacientes jovens com RSC. O uso de outros adjuvantes, como pseudoefedrina, soluções salinas, antibióticos tópicos e antihistamínicos, freqüentemente tem sido recomendado, mas, até o momento, não existe suporte científico para justificar o seu uso.

Terapia intra-venosa foi proposta por Don *et al.* que analisaram 70 crianças com RSC (58). Essas crianças foram incluídas em um protocolo de tratamento para RSC com aspiração e irrigação do seio maxilar, adenoidectomia eletiva e um curso de antibioticoterapia intravenosa de uma a quatro semanas. Dos 70 pacientes estudados, a curto prazo, 89% teve resolução completa após a aplicação do protocolo. Ocorreu falha no tratamento clínico com necessidade de cirurgia endoscópica em 11% , adenoidectomia foi realizada em 53%, e 34% já haviam sido submetidos a esse procedimento. Setenta e quatro por cento dos pacientes tiveram seguimento por 25 meses. Desses, 77% apresentaram novo episódio de rinosinusite. Complicações de terapia intravenosa ocorreram em 14% dos pacientes, e foram mais freqüentemente relacionadas ao cateter e ao antibiótico (58).



Entretanto, alguns aspectos falhos de metodologia deste estudo foram apontados, a quantificação das colônias não foi mencionada, não houve grupo controle para comparação dos resultados e o critério de aferição de melhora desses pacientes não foi objetivo (12).

Conforme o Consenso Brasileiro de Rinossinusites, as indicações cirúrgicas na criança com RSC estão relacionadas a polipose massiva, pólipos antrocoanales, complicações orbitárias, mucopiocele, rinossinusite fúngica e RSC resistente ao tratamento clínico (5). Além disso, crianças com episódios recorrentes de rinossinusite ou RSC, com hipertrofia de adenóide e/ou adenoidite crônica, velamento de seios maxilares sem alterações do complexo ostiomeatal, podem ser submetidas a adenoidectomia com ou sem punção dos seios maxilares.

Basicamente, duas teorias têm sido utilizadas para explicar a relação entre os RSC e a adenóide. Uma teoria é baseada no mecanismo de obstrução causado pela hipertrofia, estase de secreções e um ciclo de infecção e inflamação. A outra teoria descreve a adenóide como reservatório que serve de nicho para infecção crônica (200).

Suzuki *et al.* cultivaram amostras coletadas da rinofaringe de crianças que realizaram adenoidectomia, portadoras ou não de otite média com efusão. O *Haemophilus influenzae* foi encontrado mais frequentemente em adenóides de pacientes com otite média com efusão. Os autores concluem que a adenoidite crônica está implicada na patogênese das otites médias com efusão e a adenóide serve como reservatório para colonização de *Haemophilus influenzae* (185).

Para Baroody, o tratamento cirúrgico em crianças com RSC é indicado quando apresentem defeitos anatômicos com obstrução da drenagem dos seios paranasais e quando tenha ocorrido falha do tratamento clínico. A cirurgia inclui adenoidectomia com ou sem irrigação antral ou cirurgia endoscópica nasal funcional (12).

Estudos sugeriram alterações no crescimento do esqueleto facial , principalmente relacionados ao seio maxilar e riscos de complicações nos pacientes pediátricos. Porém, esses conceitos são baseados primeiramente em modelos animais e não foram reproduzidos em estudos com seres humanos. A cirurgia endoscópica na criança requer cuidados e habilidade técnica minuciosa, devido à anatomia das estruturas, que são menores quando comparadas aos adultos. Entretanto, a cirurgia endoscópica nasal funcional tem evidenciado em diversos estudos retrospectivos uma redução dos sintomas em uma alta percentagem de pacientes, com resultados positivos em 88% deles, verificado através de uma metanálise publicada na literatura (12, 95).

### **3.7 Microbiologia da Rinossinusite Crônica**

Poucos estudos enfocando a microbiologia da rinossinusite crônica foram realizados em crianças, e os que o fizeram empregaram critérios de inclusão e metodologias diversas (206).

Na RSC, a bactéria pode ser o primeiro evento que desencadeia uma resposta inflamatória nos seios paranasais, resultando em alterações e sintomas crônicos. Infecção bacteriana pode ser também secundária e ocasionada por vírus ou outras alterações inflamatórias dos seios paranasais. Diversos autores têm procurado compreender o papel das bactérias na resposta inflamatória na RSC .

Em 1981, foi publicado um estudo de Brook, referente a 40 crianças com sintomatologia respiratória por mais de três semanas (28). Em 50% destes pacientes, as amostras para cultura foram obtidas durante cirurgia sinusal. Foram identificadas bactérias em 37 pacientes, e os microrganismos mais

freqüentes foram o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pneumoniae*. Neste estudo, o *Haemophilus influenzae* foi encontrado em apenas 4 pacientes.

Wald *et al.* estudaram 40 crianças portadoras de rinossinusite sem doença alérgica, com sintomas presentes há mais de 30 e menos de 120 dias. As principais bactérias encontradas foram *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* (203).

Tinkelman e Silk, em 1990, analisaram 33 crianças submetidas a procedimento cirúrgico para tratamento de RSC. Foram aspiradas secreções dos seios maxilares, e 22 crianças tiveram culturas com crescimento de algum germe. Todas as crianças menores de 2 anos de idade tiveram cultura positiva, enquanto as crianças maiores não. Os germes mais freqüentemente encontrados foram *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catharralis* (191).

Arruda *et al.*, em 1990, analisaram 33 crianças com indicação de adenoidectomia e/ou amigdalectomia sem diagnóstico de rinossinusite, das quais 12 apresentavam, ao Rx, opacificação de um dos seios maxilares. No transoperatório foi realizada punção do seio maxilar e aspiração de secreção para cultura. *Streptococcus pneumoniae* foi isolado em 67% dos pacientes. Não foram identificados germes anaeróbios. Dos pacientes com Rx de seios paranasais normais, foram isolados *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis* e *Staphylococcus epidermides* em 29% das amostras (21, 8).

Goldenhersh *et al.*, em 1990, analisaram 12 crianças com rinossinusite com idade entre 3 a 9 anos (sintomas há mais de 30 dias) e história de alergia associada. No estudo desses autores, de 1990, *Moraxella catharralis* foi o germe mais freqüente (83).

Orobello *et al.*, em 1991, estudaram 39 crianças com RSC e coletaram amostras durante transoperatório do seio maxilar, seio etmóide, meato médio e nasofaringe. Culturas estéreis foram encontradas em 23% dos pacientes. Foram

identificados *Staphylococcus* coagulase-negativo em 50% das amostras, *Streptococcus viridans* em 36%, *Staphylococcus aureus* em 23% e *Streptococcus* em 13%. Foi identificado fungo em 3% das amostras (*Actinomyces*). Houve forte correlação entre os germes identificados no meato médio e seios maxilares e etmoidais, não havendo uma clara associação entre os germes coletados com essas localizações e a rinofaringe (149).

Van Cauwenberg *et al.*, em 1993, relataram que além do que denominam “trio infernal”: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis*, bactérias anaeróbias e Gram-negativos estavam presentes na maioria dos pacientes com RSC (199).

Erkam *et al.*, em 1996, realizaram coleta via endoscópica em 93 crianças com RSC e verificaram crescimento bacteriano em 93% das amostras, e altos índices de crescimento de germes anaeróbios em 93% das amostras. Em 70% das amostras encontrou-se somente germe anaeróbio enquanto em 23% das amostras esse esteve associado a outro germe. Em 7% dos casos identificaram-se apenas bactérias aeróbicas ou aeróbios facultativos. Os anaeróbios mais freqüentes foram *Bacteriodes fragilis* e *coccus* anaeróbicos, enquanto entre os aeróbios a maior freqüência ocorreu com *Streptococcus sp.* e *Sthaphylococcus aureus* (65).

Wald, em 1998, descreve *Sthaphylococcus aureus* e anaeróbios como os principais agentes etiológicos da RSC. A autora também relaciona as enterobactérias com rinossinusite em pacientes hospitalizados, com sonda nasogástrica e entubação nasotraqueal (210).

Buchman *et al.*, em 1999, analisaram 54 aspirados de seios maxilares de 27 crianças com RSC, vinte e seis destes apresentaram culturas positivas (48%). *Haemophilus influenzae* foi o germe mais freqüente (42%), seguido de *Streptococcus alfa hemolítico* (27%) e *Streptococcus* coagulase-negativo (23%) (30).

Em 2000, Brook analisou 32 crianças com otite média crônica com efusão e sinusite maxilar associada. Os germes cultivados de amostras de secreções aspiradas dos seios maxilares durante transoperatório de timpanotomia para colocação de tubo de ventilação foram *Haemophilus influenzae* (21%), *Prevotella melaniogenica* (19%) e *Streptococcus pneumoniae* (17%) (26).

Slack *et al.* realizaram um estudo retrospectivo revisando a microbiologia aeróbica de pacientes pediátricos do Children's Hospital. Foram estudados 119 pacientes com RSC maxilar com sintomas há mais de 8 semanas, excluídos pacientes com imunodeficiências. Os germes mais encontrados foram *Haemophilus influenzae* (24%), *Streptococcus pneumoniae* (19%) e *Moraxella catharralis* (17%) (176).

Adachi *et al.*, em estudo realizado no Japão em 2002 analisaram espécies coletadas através de punção maxilar de 540 pacientes com idade variando de 6 a 89 anos de idade portadores de rinossinusite. Dentre os pacientes com RSC os germes mais frequentes foram *Streptococcus pneumoniae* (16%), *Haemophilus influenzae* (15%) e *Staphylococcus epidermidis* (13%) (1).

Em estudo recente, publicado na China, Zhan *et al.* analisaram 36 pacientes com RSC, em idade escolar. Foi realizada coleta de secreção do meato médio, através de endoscopia nasal. A taxa de positividade das culturas foi de 83%, estando presentes bactérias aeróbicas em 77% das amostras e anaeróbicas em 56%. Este estudo mostrou uma alta prevalência de germes anaeróbios entre crianças com RSC na China (224).

Kaliner *et al.* afirmam que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e outras bactérias associadas com rinossinusite aguda são isoladas em culturas semiquantitativas de pacientes com rinossinusite crônica agudizada. Essas bactérias têm um papel na RSC, mas não está claro como estariam ligadas ao início do processo de cronificação (107).

Os *Staphylococcus* coagulase-negativos fazem parte de um grupo de agentes infecciosos cujo papel como patógeno ainda não está suficientemente estabelecido. Em aspirados coletados no transoperatório, as culturas quantitativas têm revelado baixas concentrações (89, 149). Os *Staphylococcus* coagulase-negativos pertencem à flora ubíqua da pele e são identificados como contaminantes em culturas de outras localizações. Entretanto, Hsu *et al.* documentaram e revisaram o papel dos *Staphylococcus* coagulase-negativos como patógenos em outras regiões do corpo, considerando serem esses responsáveis por sepse neonatal, sepse neutropênica, infecções em cateteres, no trato urinário e em queimados (99).

Nos estudos em adultos e crianças com RSC maxilar, os anaeróbios foram isolados em frequência variável, de menos de 10% a 90% (140, 205, 206). Essa ampla faixa de variação pode corresponder às diferentes técnicas de coleta empregadas e às condições associadas à doença (cirurgia prévia, vigência de tratamento, etc.) que não foram devidamente consideradas.

Os principais fungos responsáveis pelas infecções dos seios paranasais são: *Aspergillus sp.*, *Candida sp.*, *Alternaria sp.*, *Cladosporium sp.*, *Penicillium sp.* e *Fusarium sp.*, embora a incidência e a diversidade de novos organismos patogênicos venham aumentando.

O papel dos fungos na rinosinusite crônica tem sido valorizado nas últimas décadas, não só pelo aumento de sua incidência e prevalência, mas também pelo desenvolvimento das técnicas de cultura e identificação. Os propágulos fúngicos presentes no ar, quando inalados, encontram o ambiente úmido e aquecido do trato respiratório superior, considerado ideal para sua proliferação. Porém, em hospedeiros normais, não há repercussão clínica, e os elementos fúngicos são eliminados por defesas específicas e inespecíficas, como a fagocitose. O desenvolvimento da doença fúngica é resultado de complexas relações entre inóculo fúngico, estado imunológico do hospedeiro — atopia e

imunossupressão —, condições teciduais no local da infecção e, especialmente, mecanismos de obstrução da drenagem dos seios paranasais (7, 6, 152). Como os hifomicetos são ubíquos no meio ambiente, não basta o isolamento em cultivo para o diagnóstico. É necessário demonstrar, na microscopia do material clínico, elementos fúngicos compatíveis com os isolados (6).

McClay *et al.* compararam dados clínicos e radiológicos entre crianças e adultos com rinossinusite fúngica, encontrando diferentes apresentações da doença nesses dois grupos. As crianças apresentaram anormalidades craniofaciais mais evidentes e proptose que nos adultos, doença paranasal unilateral ou assimétrica mais freqüentes. Os achados tomográficos relativos à erosão óssea e à extensão da doença bem como tipos de fungos encontrados foram semelhantes em ambos os grupos (espécies *Bipolaris* e *Curvilaria*) (134).

Alguns autores referem que os germes mais freqüentemente encontrados na RSC dependem de fatores associados à doença, como cirurgia prévia dos seios paranasais, tratamentos múltiplos e prolongados com antibióticos entre outros .

Para obter-se um resultado fidedigno da microbiologia da rinossinusite crônica é de crucial importância o conhecimento dos fatores que intervêm na identificação da flora, como o método de esterilização da mucosa, a coleta da amostra e a correta interpretação das culturas.

Existem dificuldades na análise das publicações , uma vez que cada autor emprega métodos distintos na inclusão de pacientes, na coleta de secreções e interpretação dos resultados. Alguns autores analisam o número de microrganismos por amostras com cultura positiva, outros, pelo número total de amostras, incluindo as negativas. Alguns trabalhos publicados incluem no conceito de RSC pacientes que na verdade, pela classificação atual possuem rinossinusite sub-aguda. Tem autores que não citam na metodologia se esterelizaram a mucosa antes da coleta ou se os pacientes vinham utilizando

antibioticoterapia. Alguns citam genericamente os germes, como gram-negativos ou anaeróbios, outros especificam cada espécie. A tabela 4 identifica estudos em crianças que analisaram a microbiologia da RSC.

**Tabela 4-** resumo de estudos em crianças com rinosinusite crônica.

Autor, ano	Método de coleta	Germes mais freqüentes
Brook, 1981	Aspirado transmaxilar	<i>Anaeróbios</i> 100% <i>Streptococcus alfa hemolítico</i> 19% <i>Staphylococcus aureus</i> 19%
Muntz e Lusk, 1991	Biópsia de mucosa	<i>Streptococcus alfa hemolítico</i> 23% <i>Staphylococcus aureus</i> 19% <i>Haemophilus influenzae</i> 7%
Arruda <i>et al.</i> , 1990	Aspirado transmaxilar	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 67% <i>Staphylococcus faecalis</i> 29% <i>Staphylococcus epidermides</i> 29%
Goldenhersh <i>et al.</i> , 1990	Aspirado transmaxilar	<i>Moraxella catharralis</i> 56% <i>Streptococcus pneumoniae</i> 11%
Orobello <i>et al.</i> , 1991	Aspirado transmaxilar	<i>Staphylococcus coagulase negativo</i> 50% <i>Streptococcus viridans</i> 36% <i>Staphylococcus aureus</i> 23%
Erkam <i>et al.</i> , 1996	Endoscopia do meato médio	Anaeróbios 93%
Buchman <i>et al.</i> , 1999	Aspirado transmaxilar	<i>Haemophilus influenzae</i> 42% <i>Streptococcus alfa hemolítico</i> 27% <i>Staphylococcus coagulase negativo</i> 23%
Adachi <i>et al.</i> , 2002	Aspirado transmaxilar*	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 16% <i>Haemophilus influenzae</i> 42% <i>Staphylococcus epidermides</i> 13%

\* Neste estudo foram incluídos pacientes de 6 a 89 anos de idade.



### 3.7.1 Métodos de Esterilização da Mucosa

Considera-se fundamental a esterilização da mucosa para evitar resultado falsamente positivo nas culturas, isto é, que represente apenas a flora normal do paciente.

A maioria dos autores emprega cocaína tópica ou derivados para desinfecção da mucosa conforme sugerido por Evans *et al.* (66). Outros autores, na tentativa de diminuir a contaminação, evitam tocar o vestíbulo nasal durante a obtenção da amostra (83, 130, 144, 149, 205).

Segundo alguns pesquisadores, é necessário que, a mucosa seja esterilizada com iodo-povidine, em associação com cocaína tópica (64, 160).

Buchman *et al.* em 1999, esterelizaram a mucosa nasal de crianças submetidas a procedimento cirúrgico endonasal com povidine-iodine em associação com cloridrato de oxymetazolina, 5 minutos antes de iniciar a coleta (aspiração do seio maxilar através de punção do meato inferior). Os germes mais freqüentemente encontrados foram *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus alfa hemolítico*, *Streptococcus* coagulase-negativo e *Streptococcus pneumoniae* (30).

Gordts *et al.*, no transoperatório de crianças, esterilizaram o vestíbulo nasal com clorexedina e utilizaram um espéculo otológico estéril encontrando *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* e *Streptococcus pneumoniae* como os microrganismos mais prevalentes (85).

Alguns autores têm utilizado algodões embebidos em xilocaína, entretanto, Jiang *et al.*, utilizando esta técnica encontraram *Staphylococcus epidermidis* como bactéria mais comum, enquanto utilizando iodo-povidine e uma cânula ao redor do *swab*, os mesmos autores encontraram *Staphylococcus epidermidis* em somente 3 das 58 amostras, demonstrando a importância da desinfecção da mucosa (103). Outros preferem usar espéculos nasais estéreis

para evitar assim o contato com o vestíbulo, porém suas publicações mostram a prevalência do *Staphylococcus epidermidis* (10, 36, 183).

Em 1999, Rontal *et al.* coletaram amostras do vestíbulo nasal e, após colocarem algodões com álcool nessa região, realizaram nova coleta.

Outros autores não esterilizaram a mucosa nasal, e os agentes predominantemente encontrados foram *Staphylococcus* coagulase-negativo e *Staphylococcus aureus* (81, 143, 119).

### 3.7.2 Métodos de Coleta

Existem diversos métodos empregados para coleta de secreções e avaliação da microbiologia da RSC. Isso dificulta a análise dos resultados, dada a ausência de uniformidade entre os estudos citados na literatura.

O local de coleta de secreção também pode gerar discussões e controvérsias. Os métodos de coleta de material para cultura de secreções mais empregados são: punção antral, *swab* nasal e coleta sob visão endoscópica, sendo este último o método utilizado em nosso estudo.

Apesar da cultura de material extraído do seio maxilar ser considerada o padrão áureo para a identificação de patógenos sinusais, esse procedimento é ainda doloroso e invasivo. As modernas técnicas de endoscopia permitem a visão direta do óstio sinusal e propiciam o cultivo da secreção que dele emana. Em que pese alguns estudos mostrarem correlação fraca entre culturas de *swab* nasal e aspirados maxilares, novas evidências sugerem que a cultura endoscópica é útil e correlata com a dos seios maxilares (132, 116, 66, 144, 118, 4, 139).

Valdya *et al.*, em 1996, induziram rinosinusite aguda em 24 coelhos, demonstrando 100% de correlação entre culturas obtidas no meato médio e seio maxilar desses animais(193).

Entretanto, Winther *et al.*, no mesmo ano, estudando 20 pacientes com rinosinusite crônica não encontraram correlação entre os microrganismos isolados na antrostomia endonasal e nos aspirados do seio maxilar (216).

Gold e Tami, em estudo publicado em 1997, compararam secreções coletadas através de endoscopia nasal e antrostomia maxilar, em pacientes com RSC. Esses autores encontraram 86% de concomitância entre os microrganismos identificados pelas duas técnicas (81).

Vogan *et al.*, no ano de 2000, comparando as culturas endoscópicas do meato médio e do seio maxilar em pacientes ambulatoriais identificaram uma correlação de 94% entre os germes aeróbios predominantes e de 87% entre os anaeróbios (202).

Bernstein e Dryja, em 2002, coletaram secreção da parede lateral do nariz e da nasofaringe de 52 crianças submetidas a adenoidectomia ou adenoamigdalectomia. Bactérias foram isoladas de 79% das adenóides e 46% da parede lateral, sendo *Streptococcus*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* encontrados concomitantemente nos dois locais de coleta em 89% das amostras (18).

Tantilipikon *et al.*, em 2002, compararam resultados de culturas obtidas por coleta direta e por aspiração, através de endoscopia nasal. Foram avaliados 81 pacientes com RSC, adultos e crianças. As culturas foram consideradas contaminadas quando havia pequena quantidade de colônias de *Staphylococcus* coagulase-negativo identificadas no exame cultural sem a identificação do mesmo germe no Gram. Apesar de a contaminação ter sido considerada menor no grupo em que foi realizada aspiração, esta diferença não foi estatisticamente significativa (187).

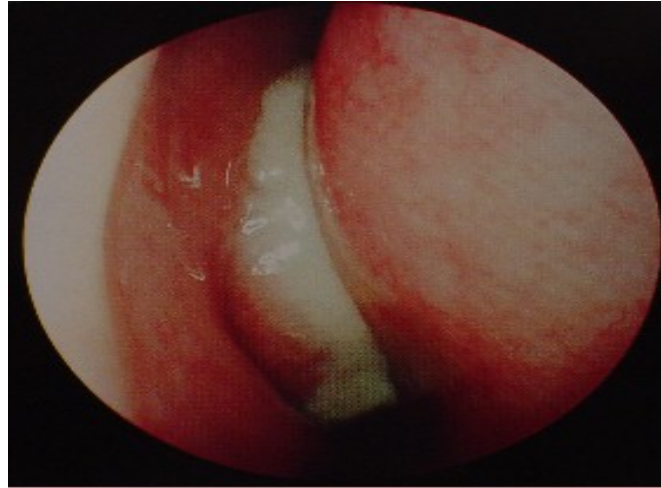
Ozcan *et al.*, em estudo publicado em 2002, obtiveram culturas do meato médio e, diretamente, do seio etmóide de 127 pacientes submetidos a cirurgia endoscópica funcional, registrando correlação entre as culturas assim obtidas de 92% (151).

Por outro lado, Jiang *et al.*, em 2002, analisando culturas obtidas do meato médio e de seio etmoidal de 186 pacientes com RSC submetidos a cirurgia endoscópica nasal funcional, identificaram mais germes aeróbicos Gram-negativos em culturas do seio etmóide comparativamente as do meato médio. Não encontraram correlação estatisticamente significativa entre os germes identificados pelas diferentes técnicas (103).

Araujo *et al.* realizaram cultura de amostras coletadas no meato médio através de endoscopia nasal, comparando com amostras coletadas por aspiração de seio maxilar durante transoperatório de pacientes com RSC. Foi encontrada correlação em 80% das amostras (4).

Segundo Mucha e Baroody, a cultura do meato médio tem demonstrado correlação positiva com culturas dos seios maxilares obtidas de pacientes com RSC. Portanto, esta técnica de coleta, além de ser executada com pequeno grau de dificuldade, pode ser realizada ambulatorialmente, praticamente não ocasiona dor ou complicações e é confiável na identificação do agente etiológico desta doença (139).

A endoscopia tem propiciado uma maneira mais segura e menos invasiva de coleta de secreções em pacientes com RSC. O método permite a visualização e coleta diretamente do local de drenagem dos seios paranasais, com pouca dor e menor risco de complicações. Durante os episódios de rinosinusite, as secreções provenientes dos seios etmoidais, maxilares e frontais drenam para a parte anterior do corneto médio, chamado complexo ostiomeatal (figura 5).



**Fig. 5 -** Visão endoscópica do meato médio direito mostrando secreção drenando.

Utilizando endoscopia nasal, vários estudos têm sido publicados nos últimos anos na tentativa de esclarecer o papel dos microrganismos na rinossinusite crônica, determinar as vias de colonização e monitorizar a resistência antimicrobiana.

Muntz e Lusk, em 1991, publicaram um estudo onde foi realizada a cultura da bula etmoidal de crianças submetidas a cirurgia endoscópica nasossinusal. Foram encontradas como bactérias aeróbias mais freqüentes o *Streptococcus* alfa-hemolítico (23%), o *Staphylococcus aureus* (19%), *Moraxela catharralis* (7%) e o *Haemophilus influenzae* (7%), sendo que bactérias anaeróbias foram identificadas em 7% dos casos (140).

Bolger, em 1994, realizando culturas de meato médio em 47 pacientes, identificou *Pseudomonas aeruginosa* em 16% e outros Gram-negativos em 31% das amostras (21). A alta incidência de Gram-negativos, segundo o autor, estaria relacionada à administração recente de antibioticoterapia, ao uso de corticosteróides tópicos e a mudanças de imunidade local pelas infecções prévias.

Nadel *et al.*, em 1998, analisaram uma série de 265 pacientes com rinossinusite crônica, tendo 50 sadios como grupo controle (143). *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus sp.* foram os microrganismos mais freqüentemente isolados. Os Gram-negativos estiveram presentes em 27%. *Staphylococcus* coagulase-negativo ocorreu na mesma incidência em pacientes e no grupo controle. *Staphylococcus aureus* também apresentou a mesma prevalência nos dois grupos, mas o crescimento das colônias foi maciço nos pacientes com RSC, enquanto nos controles e, ao realizar-se análise quantitativa, mostrou-se raro.

Klossek *et al.* no mesmo ano, em um estudo multicêntrico, analisaram 533 indivíduos divididos em dois grupos (pacientes com RSC e grupo controle composto por indivíduos sadios) (119). No grupo com rinossinusite crônica, as bactérias predominantemente isoladas foram *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*. No grupo controle, *Staphylococcus* coagulase-negativo, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* foram os mais freqüentes.

Em 2000, Busaba *et al.* analisaram culturas do meato médio em 211 pacientes adultos com rinossinusite crônica, coletadas através de endoscopia nasal. Encontraram *coccus* Gram-positivos em 77% dos casos e bactérias Gram-negativas em 20%, tendo sido isolados anaeróbios em 13% (culturas mistas em 42 pacientes) (32). Nesse estudo não foi realizada cultura semiquantitativa.

Rombaux *et al.*, em 2002, estudaram a microbiologia da etmoidal de pacientes submetidos a cirurgia endoscópica nasal funcional para tratamento da RSC. Foram estudadas 148 amostras, das quais 74% mostraram-se positivas. Os principais germes identificados foram *Enterobacteriaceae* (41%), *Staphylococcus* coagulase-negativo (28%), *Staphylococcus aureus* (20%) e *Streptococcus sp.*, em 18% das amostras positivas (166).

### 3.7.3 Métodos de Interpretação das Culturas

Uma das dúvidas que se tem a respeito da importância da identificação de microrganismos encontrados em culturas de amostras do meato médio é o valor clínico desses germes. Sabe-se que a mucosa nasal possui sua flora microbiológica, e o seu papel desses germes é discutido. Um dos fatores que poderia apontar para o significado clínico desses germes seria a quantidade de colônias ou leucócitos encontrados.

Portanto, para distinguir espécimes contaminantes presentes em baixas concentrações daqueles microrganismos presentes em grande número, e por isso indicativos de infecção rinossinusal, alguns autores (85, 119, 143, 209,) propõem a realização de culturas semiquantitativas e/ou a contagem de leucócitos pelo método de Gram.

Dessa forma, seria possível verificar se os microrganismos presentes são colonizantes ou patogênicos. O crescimento bacteriano maciço provavelmente reflete infecção recente, ao passo que bactérias presentes em pequeno número de colônias não são detectadas no Gram, sendo então consideradas saprófitas (206). As culturas quantitativas expressam o número de unidades formadoras de colônias (UFC) por ml de secreção aspirada. Títulos acima de  $10^3$  UFC/ ml são necessários para o diagnóstico de infecção rinossinusal (64, 206).

Em crianças com rinossinusite crônica, as culturas positivas mostraram baixa densidade de crescimento bacteriano, sugerindo que pequenas quantidades de bactérias sejam necessárias para causar infecção crônica, ou que se trate de um achado casual (149).

Dudley *et al.* avaliaram 18 crianças saudáveis, coletando secreções da rinofaringe e utilizando diferentes meios de cultura ágar (2 padrões e 3 seletivos). *Streptococcus pneumoniae* foram identificados em 44% das amostras

seletivas contra 25% nas amostras padrão, *Haemophilus influenzae* em 31% contra 9%, e *Moraxella catharralis* 56% contra 37%. Na detecção de germes na rinofaringe de crianças saudáveis o meio ágar seletivo foi mais sensível que padrão, evidenciando apenas os microrganismos da flora normal dessas crianças. Portanto, esse estudo mostra a importância da contagem de colônias (61).

Gordts *et al.*, em 1999, publicaram um estudo no qual foram colhidas amostras do meato médio de 50 crianças com RSC submetidas a adenoidectomia ou adenoamigdalectomia e de outras 50 crianças saudáveis (grupo controle) (85). Os microrganismos prevalentes foram *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* e *Streptococcus pneumoniae*, tanto nos pacientes com RSC (respectivamente 68%, 50% e 60%), quanto no grupo controle (respectivamente 40%, 34% e 50%). Os três patógenos potenciais foram mais frequentes nos doentes do que no grupo controle, entretanto somente a diferença gerada pelo *Haemophilus influenzae* foi estatisticamente significativa ( $p = 0,009$ ).

Segundo Gordts *et al.*, entre crianças saudáveis, o meato médio livre de bactérias é virtualmente inexistente. Já nos adultos, entre um grupo de 52 pacientes saudáveis, 25% das amostras foram estéreis. Entretanto, naquelas em que houve crescimento a contagem de colônias foi pequena. A natureza dos organismos encontrados em adultos saudáveis também difere quando esses são comparados aos das crianças: *Staphylococcus coagulase-negativo* 35%, *Corynebacterium sp.* 23% e *Staphylococcus aureus* 8% das amostras (84).

Em outra publicação do mesmo autor, foram comparados dois grupos de crianças, um grupo com e outro sem rinorréia purulenta. Os resultados foram semelhantes, sendo identificados como germes mais frequentes: *Haemophilus influenzae* (63% versus 62%), *Moraxella catharralis* (55% versus 52%) e *Streptococcus pneumoniae* (53% versus 43%). Conforme esse autor, quando comparadas crianças saudáveis e crianças com RSC, apesar de ambos os grupos apresentarem os mesmos germes cultivados, a diferença parece ser de natureza



quantitativa. Uma alta contagem de colônias de bactérias seria reflexo de infecção atual, enquanto bactérias presentes em pequenas quantidades de colônias geralmente não são observadas pelo método de Gram.

*Staphylococcus* coagulase-negativo e *Staphylococcus aureus* estão entre os microrganismos mais frequentemente isolados em indivíduos saudáveis e em pacientes com rinosinusite crônica, tanto adultos quanto crianças (84, 119, 208, 140, 149). A diferença do significado desse achado pode ser de natureza semiquantitativa. Entre os pacientes com rinosinusite crônica, *Staphylococcus* coagulase-negativo, quando observado nas culturas com ausência de leucócitos no Gram ou em culturas quantificadas como raras, deve ser considerado saprófita. Por outro lado, uma cultura com crescimento maciço de *Staphylococcus* coagulase-negativo ou com grande número de leucócitos deve alertar para a possibilidade de infecção.

Portanto, o envolvimento de *Staphylococcus* coagulase-negativo na RSC é controverso: assim como alguns o consideram contaminante, outros o têm cultivado associado a múltipla resistência bacteriana, tornando a infecção de difícil tratamento (83, 144, 19).

### **3.8 Resistência Bacteriana**

A resistência antimicrobiana é uma consequência inevitável do uso inadequado dos antibióticos, estando relacionada aos agentes preferencialmente utilizados no país ou região e à disponibilidade de antibióticos sem prescrição médica observada em certos países (69). Estudos de vigilância demonstram as diferenças geográficas nos índices de resistência (57, 69, 72, 155, 168).

Atualmente, a resistência bacteriana é considerada um problema crescente na medicina, atingindo tanto pacientes com doenças adquiridas na comunidade quanto os hospitalizados.

Bactérias isoladas de infecções adquiridas na comunidade, são, geralmente, sensíveis à maioria das drogas apropriadas, mas nas últimas décadas vem ocorrendo significativo aumento da resistência antimicrobiana. A resistência à penicilina tem aumentado entre os *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. No caso de *Haemophilus influenzae*, é essa resistência devida principalmente à produção de beta-lactamase TEM-1 e ROB-1, enquanto no caso do *Streptococcus pneumoniae*, ocorre devido a alterações nas proteínas de ligação. Entre patógenos respiratórios, resistência a tetraciclina, macrolídeos, sulfametoxazol-trimetropim e fluorquinolonas também tem surgido (137).

Entre os fatores de risco para a aquisição de resistência bacteriana, estão descritos extremos de idade (infância e velhice), atendimentos freqüentes em serviços de emergência, com conseqüente uso de diversos esquemas de tratamento e baixa adesão, uso prévio de antibióticos, hospitalizações recentes, múltiplas comorbidades e infecção pelo HIV (86). De uma maneira geral, os pacientes com RSC recebem vários cursos de antibioticoterapia de longa duração, o que, associado ao fato de os mesmos utilizarem múltiplos tipos de antimicrobianos, resulta em uma maior suscetibilidade à resistência bacteriana (19). Fatores como o aumento do número de germes produtores de beta-lactamase na rinosinusite crônica também devem ser considerados (24, 68).

O mecanismo de resistência dessa bactéria a drogas beta-lactâmicas reside na produção de uma enzima denominada beta-lactamase, a qual hidroliza a penicilina V e G, a ampicilina e a amoxicilina. O anel beta-lactâmico é quebrado, o que torna a droga inativa. A resistência causada pela produção de beta-lactamase é absoluta, diferentemente da resistência do *Streptococcus*

*pneumoniae* à penicilina, que pode ser vencido pelo aumento da concentração da droga no local da infecção. A resistência às penicilinas pode também dever-se a um defeito de permeabilidade ou à alteração das proteínas que se ligam às penicilinas, mas a incidência desse tipo de resistência é atualmente muito baixa, ao redor de 5% (117).

No Brasil, o Programa SENTRY detectou 11,8% de *Haemophilus influenzae* resistentes à penicilina ao analisar amostras provenientes do trato respiratório (168). Um estudo multicêntrico que incluiu amostras do Rio Grande do Sul, apontou 10,6% de *Haemophilus influenzae* produtores de beta-lactamase (45).

As cepas de *Moraxella catharralis* eram suscetíveis à penicilina até a década de 70, mas atualmente mais de 90% são produtoras de beta-lactamase, tornando-se, assim, penicilino-resistentes (14, 211, 78).

Seu mecanismo de resistência dá-se por meio da produção da enzima beta-lactamase, semelhante ao apresentado pelo *Haemophilus influenzae*. Essas beta-lactamases têm espectro amplo, mas exercem seu maior efeito contra a penicilina e a ampicilina. Por outro lado, as cepas produtoras de beta-lactamase são inibidas por amoxicilina com ácido clavulânico, cefixime, cefuroxime, ceftriaxone e também por agentes não beta-lactâmicos como sulfamatoxazol e trimetropim, a ciprofloxacina e a eritromicina (201).

Há evidências de que a capacidade de produzir beta-lactamase é recente na história deste microrganismo. A produção desta enzima foi relatada pela primeira vez em 1977, na Suécia, França e Inglaterra (201). Na grande Pittsburg (EUA), a análise das efusões de crianças com otites já apresentava uma prevalência de 100% de cepas penicilino-resistentes no final da década de 80 (20).

O Programa SENTRY e o Projeto ALEXANDER, que reuniram dados combinados de vários países, incluindo o Brasil, evidenciaram taxas de

*Moraxella catharralis* penicilino-resistentes de 89% e 91,6%, respectivamente (168, 69, 88).

Germes produtores de beta-lactamase têm sido encontrados em mais de um terço dos pacientes com rinosinusite maxilar aguda e crônica. Conforme estes autores, em 1981, 25% de uma série de 40 crianças com rinosinusite subaguda e RSC apresentaram bactérias produtoras de beta-lactamase (204).

Goldenhersh *et al.*, encontraram, em amostras coletadas no trans-operatório de cirurgia endonasal funcional de 12 crianças com RSC, 42% de *Moraxella catharralis*, sendo 80% delas produtoras de beta-lactamase. Todas elas foram sensíveis á cefoxitina, eritromicina, amoxicilina/clavulanato e sulfametoxazol com trimetropim (83).

Otten *et al.*, em um estudo duplo cego controlado entre crianças, encontraram, em amostras de lavado sinusal, 50% de cepas produtoras de beta-lactamase entre as *Moraxellas catharralis* isoladas (150).

No estudo de Brook, em 1996, germes produtores de beta-lactamase foram identificados em 40% das amostras de pacientes com rinosinusite aguda e 77% dos pacientes com RSC, em amostras coletadas por aspiração do seio maxilar. *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* foram os microrganismos mais freqüentes (25).

Klossek *et al.* encontraram em 394 pacientes pediátricos com RSC cepas produtoras de beta-lactamase em 87%, 43% e 28% dos casos de *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catharralis* e *Prevotella sp.*, respectivamente (119).

No estudo de Brattacharyya *et al.*, em 1999, foram cultivados microrganismos do meato médio de 125 pacientes com RSC. Cepas produtoras de beta-lactamase foram identificadas em 46% dos *Haemophilus influenzae* e

82% das *Moraxella catharralis*. Taxas de 20% de resistência a ciprofloxacino nas espécies de *Pseudomonas aeruginosa* são especialmente preocupantes nesse grupo de pacientes (19).

Buchman *et al.*, em 1999, analisaram 54 aspirados de seios maxilares de 27 crianças com RSC. Das 46 amostras que apresentaram culturas positivas, 30% apresentavam germes resistentes à penicilina (30).

Em uma sucessão de estudos, em 2000, Brook *et al.* avaliaram crianças com rinosinusite crônica e otite média serosa, encontrando bactérias produtoras de beta-lactamase em 33% dos pacientes (17). O mesmo autor, em outro estudo, identificou *Haemophilus influenzae* como o microrganismo mais freqüente em aspirado de amostras coletadas em transoperatório de cirurgia endoscópica nasal funcional, sendo que 38% dos pacientes com esse germe apresentavam cepas produtoras de beta-lactamase (26).

Slack *et al.*, em um estudo retrospectivo em 2001, revisou a microbiologia aeróbica de crianças com RSC e encontrou cepas produtoras de beta-lactamase em 39% dos *Haemophilus influenzae* e 100% de *Moraxella catharralis* (176).

Don *et al.*, no mesmo ano, analisando amostras aspiradas do seio maxilar de crianças com RSC, encontraram cepas produtoras de beta-lactamase em 100% de *Moraxella catharralis*, 44% de *Haemophilus influenzae*, 42% de *Streptococcus pneumoniae* e 13% de *Staphylococcus aureus* (58).

Adachi *et al.*, no Japão, analisando pacientes com RSC, encontraram um aumento de resistência a múltiplas drogas, com 11% de *Staphylococcus aureus* isolados, metilino-resistentes em rinosinusite aguda e 40% na RSC, e 31% de *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistentes isolados dos pacientes com RSC (1).

Suzuki e Nishimura, em 2003, analisaram a sensibilidade do *Staphylococcus aureus* aos antimicrobianos entre pacientes com otite média, rinossinusite (aguda e crônica) e tonsilite aguda. *Staphylococcus aureus* meticilino-resistentes foram identificados em 16% desses germes. Dentre os *Streptococcus pneumoniae*, 50% era penicilino-resistentes. Cepas produtoras de beta-lactamase foram identificadas em 96% das *Moraxella catharralis* (184).

Em relação ao *Streptococcus pneumoniae*, a resistência à penicilina é produzida por modificações nas proteínas da membrana citoplasmática da bactéria às quais a penicilina normalmente se liga, resultando em menor atividade pelas drogas beta-lactâmicas. Quanto maior o número de alterações nas proteínas que se ligam à penicilina, maior é o nível de resistência às penicilinas e cefalosporinas. A resistência do *Streptococcus pneumoniae* a outros antibióticos, particularmente à eritromicina e ao sulfametoxazol-trimetropim também tem aumentado nas regiões em que prevalecem cepas penicilino-resistentes, apesar desta resistência ocorrer por mecanismos diferentes. A resistência a esses antimicrobianos e às cefalosporina, freqüentemente ocorre em cepas altamente resistentes à penicilina (117).

Conforme Hansman *et al.* e Jacobs *et al.* a resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina foi reconhecida como um problema em crianças sul-africanas e italianas na década de 70, sendo após reconhecida em todo o mundo e é mais prevalente em alguns países (92, 101).

Em contraste, a resistência à penicilina pelo *Streptococcus pneumoniae* permanece em patamares muito baixos em alguns países europeus, como a Suécia e a Holanda, (entre 1 e 5%) (93, 96). Porém, em outros países a resistência é preocupante, principalmente na Espanha, onde houve um crescimento de 6%, em 1979, para 71%, em 1997 (70, 77). Taxas elevadas, ultrapassando 40%, também foram encontradas na França e na Hungria (117).

Nos EUA, a incidência varia consideravelmente de acordo com a época e as diferentes regiões, apresentando níveis entre 10 e 62% (67). Em seis diferentes regiões dos EUA, os números variaram entre 36 a 62%. Segundo Jacobs *et al.*, a resistência deste germe à penicilina altera-se conforme as variações geográficas (101).

No Brasil, os primeiros relatos de resistência à penicilina por parte do *Streptococcus pneumoniae* datam de 1988 (53). Um dos primeiros estudos a monitorar a susceptibilidade do *Streptococcus pneumoniae* no Brasil, feito no período de 1988 a 1992, encontrou um percentual de 28,7% de germes resistentes (172). Em São Paulo, Levin *et al.* apontaram níveis semelhantes (124).

Em contraste, a avaliação de dados provenientes de pacientes ambulatoriais do Rio de Janeiro, São Paulo e Florianópolis, apontou um índice de 40,4% de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina (168). Chatkin *et al.*, em 1989, avaliando pacientes com pneumonia, identificaram 3,2%, enquanto Zettler em 2000, em amostras de escarro encontrou 23% de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina (39). Em 2001, DiFabio *et al.* revelaram uma taxa média desses em 22,3% de várias cidades brasileiras (56).

Os principais estudos de vigilância da suscetibilidade do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina na América Latina mostram uma sensibilidade entre 61% e 97% (94, 168). O Programa SENTRY de Vigilância de Resistência, analisando informações de hospitais brasileiros e de outros países latino-americanos, encontrou níveis de resistência de 24% (168).

Já nos Estados Unidos sua incidência anual é relatada entre 25% em Atlanta e 31% em Kentucky. Na França, referiu-se uma incidência menor do que a publicada para otite média: 13% (98, 94).

Pineda *et al.*, em estudo epidemiológico em 2002, encontraram 112 crianças com infecção pneumocócica invasiva, sendo bacteremia oculta a

manifestação clínica mais freqüente, seguida por pneumonia, meningite e artrite. Dos 105 germes isolados, 9% eram altamente resistentes a penicilina e 37% apresentavam resistência intermediária; 16% eram resistentes à cefotaxime e 32% à eritromicina. Esses índices foram mais altos que outros descritos na própria Espanha e em outras partes da Europa (156).

O *Streptococcus pneumoniae* apresenta tendência à resistência cruzada com outros antimicrobianos, como macrolídeos, cotrimosazol e cefalosporinas. Dados recentes indicam um aumento da resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina de uma maneira geral (26).

Araujo *et al.* encontraram, em uma série de pacientes com RSC, *Streptococcus pneumoniae* com 11% de resistência à penicilina, 5% à cotrimoxazol e 5% à eritromicina (4).

Entre os *Staphylococcus aureus*, 89% a 100% são resistentes à penicilina, com pequenas variações regionais. Por outro lado, a resistência à oxacilina oscila em uma ampla faixa — entre 3% no Canadá e 50% na América Latina. Muntz e Lusk, analisando pacientes pediátricos em 1991, observaram que todos os *Staphylococcus aureus* eram produtores de beta-lactamase e sendo 5% oxacilino-resistentes (140).

A resistência à penicilina entre os *Staphylococcus* coagulase-negativos apresenta pequena variação, entre 80 a 89%, com índices de suscetibilidade à oxacilina situados entre 57% e 68% (72, 155).

Entre os microrganismos Gram-negativos isolados em pacientes com rinosinusite crônica, as *Enterobacteriaceae* e a *Pseudomonas aeruginosa* também mostram forte propensão ao desenvolvimento de multirresistência (168).

Segundo Slack *et al.*, devido à alta prevalência de germes resistentes a antimicrobianos em crianças com RSC, deve-se restringir o uso de



antibioticoterapia a rinossinusites bacterianas, evitando-se a prescrição rotineira de antibióticos para infecções virais. Os autores também ressaltam não existir um antibiótico que seja, isoladamente, efetivo contra todos os germes (176).

Portanto, cultura e antibiograma devem ser realizados sempre que possível. Desse modo, pode-se oferecer um tratamento antibiótico direcionado de acordo com a necessidade de cada paciente e assim controlar o aumento da resistência bacteriana.

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

## **4 PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1 Delineamento do Estudo**

Delineou-se um estudo transversal para avaliar a prevalência dos principais microrganismos nas secreções oriundas do meato médio de crianças com RSC.

### **4.2 Características da População Estudada**

Foram incluídos neste estudo pacientes pediátricos entre 3 e 17 anos de idade com RSC, atendidos em ambulatório de otorrinolaringologia em Porto Alegre no período compreendido entre março de 1999 e julho de 2003.

Para formar um grupo de comparação, foram incluídos 94 adultos com RSC, igualmente atendidos em clínica de otorrinolaringologia em Porto Alegre durante o mesmo período.

A seleção dos pacientes que integraram a casuística e a coleta das amostras foram realizadas pelo mesmo examinador. Os exames laboratoriais foram realizados no Laboratório Weinmann, e os exames tomográficos, no Moinhos Centro de Imagem, ambos em Porto Alegre.

Sete pacientes já haviam sido submetidos a adenoidectomia.

### **4.3 Critérios de Inclusão e Exclusão de Pacientes com Rinossinusite Crônica**

Foram considerados portadores de RSC pacientes que apresentassem:

- Sinais e sintomas com duração de no mínimo três meses, sem resposta a tratamento medicamentoso com amoxicilina com clavulanato e/ou cefalosporina de segunda geração por quatro semanas (16);
- Comprometimento rinossinusal evidenciado por TC dos seios paranasais;
- Secreção no meato médio no momento da endoscopia nasal (2, 7, 21, 29).

Foram excluídos pacientes que tivessem feito uso de antibióticos nos 21 dias que precederam a coleta da amostra e/ou que apresentassem desvio de septo que impedisse a visualização do meato médio (3, 10).

### **4.4 Critérios Diagnósticos**

Através de anamnese, investigaram-se a frequência e a duração dos principais sinais e sintomas de rinossinusite, a presença de doenças associadas e a realização de cirurgias prévias (5, 6, 17, 21, 27, 29, 33, 60). A TC dos seios paranasais foi realizada em todos os pacientes com diagnóstico clínico de RSC .

#### 4.5 Métodos de Coleta das Amostras

As amostras foram coletadas sob visão endoscópica (endoscópios rígidos Storz de 4 mm ou 2,7 mm, com angulação de 30° ou 0°), em consultório de otorrinolaringologia ou em transoperatório de cirurgia endoscópica dos seios paranasais.

Os equipamentos eram esterilizados previamente com imersão em glutaraldeído a 2% durante 20 minutos e, após, lavados com água esterilizada para remover o desinfetante. A seguir, turundas de algodão, embebidas em neotutocaína a 4%, eram introduzidas na cavidade nasal por 5 minutos (19, 34). As secreções do meato médio eram coletadas com aspirador esterilizado em autoclave de 2 mm de diâmetro acoplado em recipiente de coleta Specimen Trap modelo 076-0490 (Sherwood Medical, St. Louis, EUA) (figura 6).



**Fig. 6** Visão endoscópica do método de coleta de secreção do meato médio

#### 4.6 Técnicas de Laboratório

As amostras eram encaminhadas ao Serviço de Microbiologia do Laboratório Weinmann do Hospital Moinhos de Vento no máximo uma hora após a coleta.

As amostras clínicas eram coletadas (figura 7) e colocadas em meio de transporte (figura 8) de Stuart (Starplex Scientific, Ontário, Canadá) para cultivo de microrganismos aeróbios, e em caldo de tioglicolato para cultivo de anaeróbios.



**Fig. 7** Aspirador e frasco coletor



**Fig. 8** Meios de transporte: *swab* e tioglicolato

No laboratório, o exame bacterioscópico era realizado utilizando-se a coloração de Gram. Ao exame microscópico, verificou-se a presença de leucócitos polimorfonucleares e células epiteliais. A presença de leucócitos foi determinada por técnica semiquantitativa, com classificação em quatro grupos: ausência, raros, alguns e numerosos. Ausência, quando não foram identificados leucócitos, raros quando foram identificados até cinco leucócitos, alguns até trinta e numerosos acima de trinta leucócitos, observados em 10 campos com lente de aumento de 1.000 vezes (26, 33, 59).

Para a cultura aeróbia, o material era semeado em placas contendo o meio de ágar McConkey (Difco, Detroit, EUA ou Becton Dickinson, Maryland, EUA) e Trypticase Soy ágar (Difco, Detroit, EUA) enriquecido com 10% de sangue de carneiro (ágar sangue) e incubado a 37 °C por 24 horas. Não havendo crescimento bacteriano, os meios eram reincubados por mais 24 horas antes de serem liberados como negativos.

O cultivo para germes anaeróbios foi realizado através de semeadura em ágar sangue de carneiro tendo como base o ágar sangue de brucela (Difco, Detroit, EUA) e o bacteróide bile esculina ágar (BBE), com incubação por até 72 horas em atmosfera da anaerobiose proporcionada pelos sistemas Gaspak (Becton Dickinson, Maryland, EUA), Anaerocult (Merck S.A, Brasil) ou Anaerobac (Probac, São Paulo, Brasil). O caldo tioglicolato era utilizado como *back up* para semeadura de anaeróbios em caso de suspeita de presença de germes na amostra (estimada pelo método de Gram) e ausência de crescimento nas placas. Após o isolamento e confirmação de se tratar de germe anaeróbio, a identificação do microrganismo era feita com a utilização do sistema API para

germes anaeróbios (Bio Merieux, França).

A análise micológica foi realizada através de exame direto do material, entre lâmina e lamínula, e cultura do material em meio de Sabouraud com ou sem cloranfenicol e cicloheximida (BBL). A incubação foi a 25-35°C, e as culturas foram observadas até 20 dias para liberação como negativas para fungos. A identificação dos fungos e leveduras foi feita a partir da morfologia microscópica e da utilização de *kit* comercial respectivamente para identificação de leveduras (Sistema API, Bio-Merieux, França).

A determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e a identificação bacteriana foram feitas por automação (MicroScan, AutoScan-4) através do isolamento da bactéria em caldo BHI (Brain Heart Infusion Broth), incubado a 35-37°C por 6-12 horas e inoculado em painéis próprios para Gram-positivos ou Gram-negativos.

Os procedimentos laboratoriais e os resultados do antibiograma obedeceram ao preconizado pelo National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), levando em conta a espécie bacteriana e o local de infecção (212).

#### **4.7 Análise Estatística**

Os dados foram tabulados no programa MS Excel e analisados utilizando-se os recursos do pacote estatístico SPSS 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

As variáveis qualitativas foram apresentadas em forma de frequência e



proporção. As proporções foram comparadas com o teste do Qui-quadrado com correção de continuidade (Yates) e teste exato de Fischer quando necessário. Neste estudo foram assumidos como significativos os resultados com valor p menor que 0,05 (221).

Para o cálculo do tamanho de uma amostra representativa, utilizamos como parâmetro de medida um grupo de germes pouco freqüentes. Desta maneira podemos estimar que os resultados referentes aos demais germes, mais prevalentes, seriam representativos. Foi utilizado o grupo dos fungos, encontrados em 5% dos pacientes com RSC, conforme Winther *et al.* (216).

Em busca da verdadeira proporção de fungos na microbiologia da população pediátrica, baseados em uma estimativa de 5%, admitindo um erro de até 6%, com 95% de confiança e 80% de poder, estimou-se um tamanho amostral de 39 casos.

#### **4.8 Considerações Éticas**

Os procedimentos de investigação da rinossinusite envolvidos nesta pesquisa da investigação da rinossinusite, são seguros e bem tolerados, não trazendo qualquer desconforto duradouro. O projeto teve seu protocolo aprovado

pelo Comitê de Ética do Hospital Moinhos de Vento, de Porto Alegre - RS (Anexo 2).

Por ocasião da avaliação individual dos paciente elegíveis, foi solicitada assinatura de consentimento pós-informação (Anexo 3) por seus pais ou responsáveis. Estes foram informados sobre o estudo e consentiram verbalmente, não tendo nenhum deles sido remunerado.

## **5 RESULTADOS**

## **5 Resultados**

### **5.1 Gerais**

Neste estudo foram analisadas 39 crianças e 94 adultos com RSC, das quais foram coletadas amostras de secreção do meato médio através de endoscopia nasal.

A idade dos participantes variou entre 2 e 17 anos, com idade média de 10,1 anos (desvio padrão de 4,5), sendo que 60% tinham mais de 8 anos de idade. Quanto ao sexo, 21 eram femininos e 18 masculinos.

Nas crianças com RSC, os sintomas mais freqüentes foram obstrução nasal em 96%, gotejamento pós-nasal em 86%, tosse em 83% e secreção nasal em 82% .

No que se refere a comorbidades, 33% dos pacientes apresentavam rinite alérgica, 21% tinham asma, 13% apresentavam deficiência imunológica primária e 6% deficiência imunológica secundária.

Dos 6 pacientes com imunodeficiência primária, 2 eram irmãos e apresentavam telangectasia-ataxia, sendo que um era portador de deficiência de IgA associada. Um paciente possuía imunodeficiência comum variável, 2 tinham agamaglobulinemia ligada ao X e um possuía deficiência de IgA isolada.

Os dois pacientes com imunodeficiência secundária eram transplantados, um de rim e o outro de pulmão.

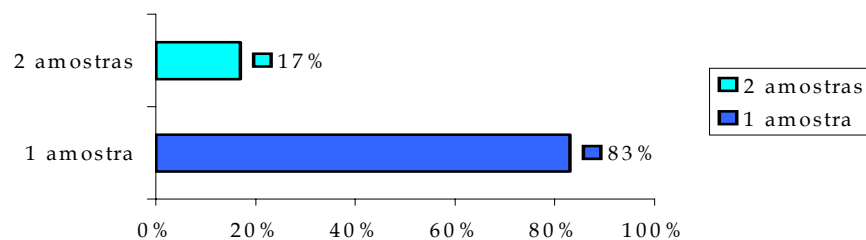
Na análise dos exames tomográficos, 53% apresentaram comprometimento etmoidal e maxilar bilateral, 20% etmoidal bilateral mais um seio, 17% pansinusite e 10% maxilar unilateral.

Em 16 pacientes a coleta foi obtida por endoscopia durante transoperatório de cirurgia nasal endoscópica funcional.

Do total de amostras, 50% foram coletadas durante o período do inverno, sendo as demais coletadas durante as outras estações do ano.

Durante o período do estudo, sete crianças forneceram duas amostras por apresentarem dois episódios de reagudização de RSC . Para o cálculo da média da idade foi considerada a idade da primeira coleta (tabela 5).

**Tabela 5** - Número de amostras por paciente.



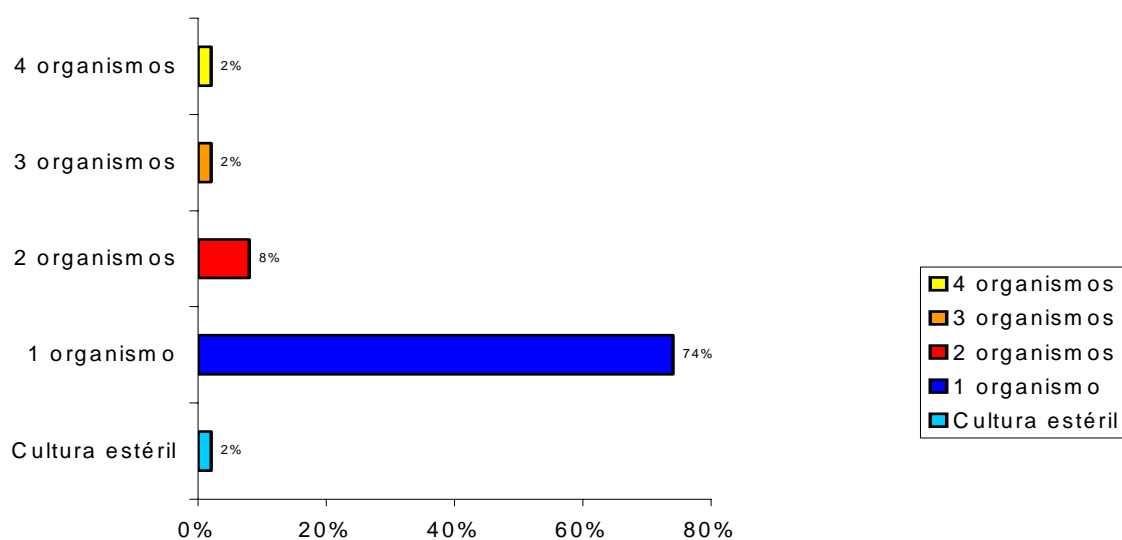
Entre o grupo de 94 adultos com RSC, usado comparativamente, a idade dos participantes variou entre 18 e 80 anos, sendo 51 homens e 43 mulheres. Cada adulto forneceu uma amostra .

## 5.2 Crianças

Quanto ao número de amostras de material do meato médio dos 39 pacientes pediátricos, foram coletadas 46 para cultura de germes aeróbios, anaeróbios e para exame micológico. Amostras estéreis corresponderam a 2% do total de amostras coletadas e 24% apresentavam flora mista.

O tabela 6 evidencia o número de amostras por quantidade de microrganismos cultivados.

**Tabela 6-** Número de microrganismos por amostra.



Germes aeróbios foram isolados em 91% das amostras com cultivo positivo e, entre as culturas para anaeróbios, 11% foram positivas. O exame micológico cultural foi positivo em 4% das amostras coletadas.

Foi cultivado um total de 58 microrganismos: *Streptococcus pneumoniae*, o aeróbio mais freqüente, esteve presente em 13 amostras, *Moraxella catharralis* em 9, *Haemophilus influenzae* em 8 e *Staphylococcus aureus* em 7.

Oitenta por cento das amostras identificaram, pelo método de Gram, alguns e numerosos leucócitos.

Na tabela 7 estão listados os microrganismos isolados no meato médio dos pacientes com RSC.

**Tabela 7** Microrganismos isolados no meato médio de pacientes pediátricos com rinossinusite crônica

<b>MICROBIOLOGIA</b>	<b>N MICRORGANISMOS</b>
<b>AERÓBIOS</b>	
GRAM – POSITIVOS	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13
<i>Staphylococcus aureus</i>	7
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	4
<i>Aerococcus viridans</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1
<i>Streptococcus mitis</i>	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>
GRAM-NEGATIVOS OU FACULTATIVOS	
<i>Moraxella catharralis</i>	9
<i>Haemophilus influenzae</i>	8
<i>Corynebacterium sp.</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>20</b>
<b>ANAERÓBIOS</b>	
GRAM-POSITIVOS	
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	2
<i>Prevotella melaniogenica</i>	1
<i>Propionibacterium propionicus</i>	1
GRAM-NEGATIVOS	
<i>Bacterioides fragilis</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>
<b>FUNGOS</b>	
<i>Paelomyces sp.</i>	1
<i>Penicilium</i>	1
<i>Trichoderma sp</i>	1
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>
NEGATIVO	1
<b>TOTAL DE MICRORGANISMOS</b>	<b>58</b>



### 5.2 .1 *Microorganismos Aeróbios*

Os microrganismos aeróbios mais freqüentemente encontrado nas crianças foram : *Streptococcus pneumoniae*, em 33% das crianças; *Moraxella catharralis*, em 23%; e *Haemophilus influenzae*, em 21%.

No grupo dos *Staphylococcus coagulase-negativos* incluíram-se também o *Staphylococcus epidermidis* , sendo que a freqüência desses germes foi de 10% das crianças.

Gram-negativos ou facultativos foram isolados em 52% das crianças.

Na tabela 8 estão listados os principais germes aeróbios encontrados.

**Tabela 8** Microrganismos aeróbios isolados no meato médio de crianças com rinossinusite crônica

	<b>N total de pacientes (%)</b> <b>N = 39</b>
GRAM-POSITIVOS	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13(33)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7(18)
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	4(10)
<i>Aerococcus viridans</i>	1(3)
<i>Bacterioides fragilis</i>	1(3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1(3)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1(3)
<i>Streptococcus mitis</i>	1(3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1(3)
<i>Streptococcus viridans</i>	1(3)
GRAM-NEGATIVOS	
<i>Moraxella catharralis</i>	9(23)
<i>Haemophilus influenzae</i>	8(21)
<i>Corynebacterium propionicus</i>	2(5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1(3)

### 5.2.2 Microrganismos Anaeróbios

Entre os microrganismos anaeróbios, foram cultivados *Peptostreptococcus sp.*, *Prevotella melaniogenica*, *Propionibacterium propionicus* e *Bacterioides fragilis* (tabela 9).

**Tabela 9** Microrganismos anaeróbios isolados no meato médio de pacientes com rinossinusite crônica

	<b>N total de pacientes (%) n = 39</b>
GRAM-POSITIVOS	
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	2(5)
<i>Prevotella melaniogenica</i>	1(3)
<i>Propionibacterium propionicus</i>	1(3)
GRAM-NEGATIVOS	
<i>Bacteroides fragilis</i>	1(3)

### 5.2.3 Fungos

Fungos foram cultivados no meato médio de 5% das crianças portadores de RSC.

Dos dois pacientes que apresentaram crescimento de fungo no exame cultural, ambos possuíam flora mista, sendo um paciente portador de *Penicillium* e *Moraxella catharralis* e o outro de *Trichoderma sp.*, *Paelomyces sp.*, *Moraxella catharralis* e *Peptostreptococcus magnus*.

#### 5.2.4 Crianças com Imunodeficiências

Entre os pacientes com imunodeficiência primária, os microrganismos mais encontrados foram *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis*, *Haemophilus m.* e *Corynebacterium sp.*, cada um destes presentes em 33% das amostras, sendo que um paciente teve 2 culturas em um intervalo de 6 meses e 2 pacientes tiveram cultura com 2 germes identificados em cada uma.

Entre os dois pacientes com imunodeficiência secundária, os germes identificados foram *Staphylococcus epidermidis* no paciente com transplante pulmonar e no outro paciente foram realizadas 2 coletas com 18 meses de intervalo. A primeira foi mista (*Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*) e a segunda identificou *Moraxella catharralis*.

### 5.3 Resistência Bacteriana

O *Streptococcus pneumoniae* mostrou-se resistente à sulfametoxazol e trimetropim em 23% das amostras e à penicilina em 17%..

Cepas produtoras de beta-lactamase foram identificadas entre *Moraxella catharralis* (67%) e *Haemophilus influenzae* (12,5%).

Em relação ao *Staphylococcus aureus*, foi encontrada resistência à penicilina em 29% das amostras e à eritromicina em 14%.

Os microrganismos *Staphylococcus coagulase-negativos* foram resistentes à penicilina e à eritromicina em 25% das amostras.

A única amostra de *Pseudomonas aeruginosa* isolada foi resistente a aztreonam, cefotaxima e ticarcillin.

## 5.4 Adultos

Entre o grupo de adultos, *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais freqüente, presente em 37% dos pacientes. *Staphylococcus* coagulase-negativo esteve presente em 19% dos indivíduos, *Streptococcus pneumoniae* em 12% .

Microrganismos Gram-negativos foram identificados em 19% e anaeróbios em 8% dos adultos.

Fungos estiveram presentes em 10% dos adultos, sendo identificados *Candida sp.*, *Aspergillus (sp., niger e fumigatus)*, *Alternaria*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Schizofilum comuni* e *Tricoderma viridans*.

Quanto à resistência bacteriana no grupo de adultos, *Staphylococcus aureus* apresentou 83% de resistência à penicilina, *Staphylococcus* coagulase-negativo (89%) e *Streptococcus pneumoniae* ( 8%).

Em relação aos *Haemophilus influenzae* cepas produtoras de beta-lactamase foram identificadas em 100% das amostras (quatro). Dentre as três amostras de *Moraxella catharralis*, nenhuma apresentava produção de beta-lactamase. Das sete amostras de *Pseudomonas aeruginosa* , todas apresentaram-se multirresistentes.

Na tabela 10 estão listados os principais germes encontrados nos adultos.

**Tabela 10** Microrganismos isolados no meato médio de adultos com rinossinusite crônica

<b>Microrganismos</b>	<b>N de adultos( % ) (n = 94)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	35(37)
Gram-negativos	18(19)
<i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo	18(19)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	11(12)
Fungos	9(10)
Anaeróbios	8(8)

#### 5.4.1 Comparação entre os Microrganismos do Grupo de Crianças e de Adultos com Rinossinusite Crônica

No estudo comparativo entre adultos e crianças, *Gram-negativos* e *Streptococcus pneumoniae* foram significativamente mais freqüentes no grupo de crianças.

Por outro lado, *Staphylococcus aureus* foram significativamente mais freqüentes nos adultos.

A tabela 11 resume o estudo comparativo dos principais microrganismos entre os dois grupos.

**Tabela 11 -** Comparação entre microrganismos isolados no grupo de crianças e adultos com rinosinusite crônica

<b>Microrganismos</b>	<b>Crianças com rinosinusite crônica (n = 39) %</b>	<b>Adultos com rinosinusite crônica (n = 94) %</b>	<b>P</b>
<i>Gram-negativos</i>	52	19	0.0002
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	33	12	0.003
<i>Staphylococcus aureus</i>	18	37	0.029
<i>Anaeróbios</i>	14	8	0.659*ns
<i>Staphylococcus coagulase-negativo</i>	10	19	0.209*ns
<i>Fungos</i>	5	10	0.616**ns

p = Valores-p de Pearson para o teste do Qui-quadrado

NS = diferença estatisticamente não-significativa

\* Teste exato de Fisher do Qui-quadrado

\*\* Correção de Yates do Qui-quadrado

#### ***5.4.2 Comparação entre a Resistência Bacteriana no Grupo de Crianças e de Adultos com Rinosinusite Crônica***

*Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus coagulase-negativo* foram estatisticamente mais resistentes no grupo do adultos ( $p < 0,005$ ).

No que diz respeito aos outros microrganismos, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.

## **6 DISCUSSÃO**



## 6 DISCUSSÃO

Vários estudos publicados na literatura abordam o tema RSC na criança. Entretanto, pouco se sabe a respeito da microbiologia e do papel das bactérias nessa doença. A dificuldade de se estabelecer uniformização de conceitos, padronização clínica e radiológica no diagnóstico, adequação no método de coleta de secreções e na interpretação dos resultados, tem ocasionado divergências entre os trabalhos publicados.

Van Cauwenberge e Watelet estimam que as queixas nasais crônicas em crianças acima de oito anos de idade representam 24% das queixas em consultas com otorrinolaringologistas na Alemanha. Entretanto, a confirmação do diagnóstico em crianças menores é difícil e exames de imagem são frequentemente utilizados como padrão diagnóstico nesse grupo de pacientes (198).

A falta de uniformização na definição da RSC acarreta informações controversas quanto aos dados publicados na literatura. Diversos autores apresentam pacientes com rinossinusite subaguda e aguda como portadores de RSC. Atualmente há recomendações da *American Academy of Otolaryngology — Head and Neck Surgery*, da *International Conference on Sinus Disease* e do Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite, buscando padronização da definição, principalmente em relação à duração dos sintomas e métodos diagnósticos (123, 100, 5).

Tinkleman e Silk, em 1989, consideraram em estudo sobre RSC, crianças com sintomas há mais de 30 dias; incluíram, portanto, pacientes com rinossinusite subaguda no mesmo grupo de RSC (191).

Brook *et al.* definiram como portadores de rinosinusite crônica pacientes com sinais e sintomas com duração de mais de três semanas, caracterizando, assim, um grupo de pacientes com critérios para rinosinusite aguda, subaguda ou crônica (24). Esses mesmos autores corrigiram seus critérios metodológicos e, em 2000 e 2001, definiram rinosinusite crônica como persistência de purulência por mais de três meses (26, 29).

Orobello *et al.* incluíram, em trabalho sobre rinosinusite crônica, crianças com rinosinusite recorrente, isto é, com mais de quatro episódios ao ano ou seis semanas de duração dos sintomas (149). Fizeram parte da pesquisa desenvolvida por Goldenhersh *et al.* e Erkam *et al.*, sendo classificados como portadores de rinosinusite crônica, pacientes que apresentassem sintomas por mais de 4 semanas (83, 64). No presente estudo, aceitamos a definição de rinosinusite crônica proposta pelo Consenso Brasileiro de Rinosinusite (5).

Para a determinação da duração dos sintomas dentro dos critérios diagnósticos, a grande maioria dos autores emprega a anamnese (27, 28, 65, 81, 83, 119, 143, 207).

No presente estudo, nas crianças com RSC, ocorreu obstrução nasal em 96%, gotejamento pós-nasal em 86%, tosse em 83% e secreção nasal em 82% dos casos .

Wald descreve, assim como os resultados desta pesquisa, sintomas nasais (obstrução ou secreção nasal), tosse, ou ambos como achados mais freqüentes em crianças com RSC (206).

Mogica *et al.* em estudo sobre a predominância dos sintomas em crianças menores de 14 anos, encontraram tosse, halitose e gotejamento pós-nasal como sintomas mais freqüentes, seguidos por febre, cefaléia, dor de garganta, dor facial e edema periorbital (138).

Clement *et al.* demonstraram um aumento significativo na frequência de RSC durante o outono e o inverno em locais de clima temperado (42). No presente estudo, 50% das amostras foram coletadas durante os meses do inverno.

Dos fatores predisponentes mais comuns nas crianças com RSC publicados na literatura, consideram-se alergias, asma, imunodeficiências primárias e adquiridas, bem como doenças relacionadas ao muco nasal, como fibrose cística e refluxo gastroesofágico. Desses fatores, os encontrados neste estudo foram alergia, em 33% das crianças; asma em 21%; e deficiência imunológica, em 19%. Nenhuma das crianças desta pesquisa apresentaram diagnóstico de fibrose cística.

Rinite alérgica foi o fator predisponente mais freqüente, em consonância com o que ocorre na maioria dos estudos publicados (75, 159, 169). Conforme Krause, a rinite alérgica é um fator de risco, senão o principal, no desenvolvimento de infecção sinusal (121). Van Cauwenberge e Watelet descrevem que 25 a 30% dos pacientes com rinite alérgica desenvolvem RSC em determinado momento (198).

A asma foi o segundo fator predisponente mais encontrado neste estudo, dado particularmente significativo, pois sabe-se que pacientes com dificuldades em controlar a asma melhoram quando a rinossinusite coexistente é tratada clínica ou cirurgicamente (131). Conforme Van Cauwenberge e Watelet, deverá ocorrer RSC em 43% dos pacientes asmáticos (198).

As imunodeficiências primárias mais comuns na literatura são: imunodeficiência comum variável, deficiência seletiva de IgA; agamaglobulinemia ligada ao X e ataxia-telangiectasia, as mesmas encontradas no presente estudo (63, 65).

Dentre os mecanismos de falha do sistema imunológico, ocorre falência na produção de anticorpos contra antígenos polissacarídeos, como *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Entre as crianças com RSC e imunodeficiências primárias, na presente série, 66% apresentava *Haemophilus influenzae* e/ou *Streptococcus pneumoniae*.

Segundo Van Cauwenberge e Watelet, a incidência de RSC em pacientes transplantados chega a 37% (198). Neste estudo, duas crianças com RSC possuíam imunodeficiência adquirida, uma por transplante pulmonar, outra por transplante renal. Os germes encontrados nessas crianças não diferiram dos demais.

A presença de refluxo gastroesofágico não foi estudada nesta pesquisa porque, conforme alguns autores, por se tratar de duas patologias de alta prevalência, os dados publicados na literatura ainda se mostram conflitantes e a relação entre essas doenças poderia ser apenas casual (56).

A visualização de secreção purulenta drenando do meato médio e/ou do recesso esfenoidal à endoscopia nasal é considerada patognomônica de rinossinusite (5). Esse achado endoscópico é utilizado como critério de inclusão nesta pesquisa assim como em vários outros estudos (19, 81, 119).

A exclusão de pacientes com desvio de septo nasal aplicada neste e em outros estudos se justifica porque nesses casos não é possível a correta visualização do meato médio para a coleta de amostras (143).

O valor da radiologia convencional na avaliação da rinossinusite crônica, conforme o Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite, é discutível, por apresentar baixa sensibilidade no delineamento das células etmoidais anteriores, dos dois terços superiores da cavidade nasal, do infundíbulo, do meato médio e do recesso frontal (5).

Brook *et al.*, em suas publicações sobre rinosinusite crônica, usaram radiograma com opacificação ou espessamento da mucosa como critério de entrada (28, 24, 26).

Orobello *et al.*, estudando um grupo de crianças com rinosinusite crônica submetidas a procedimentos cirúrgicos, não especificam se todos os pacientes foram avaliados com exames radiológicos convencionais ou tomográficos (149).

Kennedy *et al.* propuseram a inclusão de evidências de hiperplasia de mucosa à TC na definição de rinosinusite crônica (113, 114). Vários outros pesquisadores utilizam as alterações tomográficas como critério de inclusão em suas séries, de modo a confirmar os achados endoscópicos (81, 119, 167, 202).

Arruda *et al.*, no que diz respeito apenas ao seio maxilar, concluíram que crianças com opacificação deste seio, evidenciada pelo radiograma de face, apresentam crescimento de germes em culturas coletadas no transoperatório em 70% das amostras (8).

Diversos estudos demonstram a importância do diagnóstico por imagem na RSC, classificando a TC como o método mais sensível e não-invasivo, para o estudo da cavidade nasal e dos seios paranasais, especialmente para o seio etmoidal (5, 127, 128, 218). Por tais motivos, foi utilizado esse método na avaliação das crianças com RSC desta pesquisa.

Não existe consenso sobre o papel da antibioticoterapia na alteração da microbiologia na RSC. Dos diversos estudos publicados na literatura, alguns autores excluem os pacientes que utilizavam antibiótico antes da coleta de secreção, enquanto outros não. No presente estudo, os pacientes que estavam utilizando antibiótico previamente à coleta foram excluídos.

Muntz e Lusk estudaram crianças com RSC e removeram células da mucosa do seio etmoidal anterior através de cirurgia endoscópica nasal funcional. Todos os pacientes incluídos no estudo receberam antibioticoterapia via oral até a véspera da cirurgia (140).

Segundo Orobello *et al.* e Goldenhersh *et al.* a antibioticoterapia não influenciou o cultivo de bactérias (149, 83). Por outro lado, Tinkelman *et al.* sugeriram que haveria uma relação entre antibioticoterapia prévia e erradicação de anaeróbios (191). Vogan *et al.* cultivaram bactérias em 13 das 16 amostras analisadas apesar do uso de antibióticos, mas, quando os resultados foram analisados de acordo com a cultura semiquantitativa, somente em três indivíduos o crescimento bacteriano foi considerado moderado ou maciço, e germes anaeróbios foram detectados em apenas uma cultura (202).

A cultura do material coletado por via endoscópica requer a correta esterilização dos instrumentos, sendo a melhor técnica a autoclavagem, porém grande parte das óticas não permite o uso desse método. O óxido de etileno e a imersão em glutaraldeído a 2%, utilizados no presente estudo, são métodos considerados eficazes (60, 82). Vinte minutos é o tempo necessário para a destruição do vírus da hepatite C, das micobactérias, do HIV e da grande maioria dos outros germes. Este é um ponto importante na avaliação dos resultados, mas não é citado na maior parte dos trabalhos publicados na literatura (28, 24, 64, 81, 119, 143, 194, 202, 206).

Na análise das publicações, nota-se uma grande disparidade em relação à realização de culturas específicas para anaeróbios e fungos. Essas culturas foram efetuadas somente nos grupos estudados por Lusk *et al.*,

Orobello *et al.* e Nadel *et al.* que apresentam similaridades com o delineamento deste estudo (130, 149, 143).

Para determinação dos microrganismos que causam RSC, amostras de secreção dos seios paranasais devem ser coletadas sem contaminação pela flora respiratória normal. Portanto, deve ser efetuada a preparação da mucosa nasal ou oral para coleta por punção maxilar.

Segundo Gwaltney *et al.* a pele pode ser esterilizada com álcool iodado ou solução alcoólica, mas a desinfecção da mucosa resulta apenas parcial (90). De acordo com Strange *et al.* e Thorpe *et al.* os anestésicos apresentam atividade antibacteriana, inibindo o crescimento de fungos e bactérias (182, 189). Em nosso estudo, adotamos como método de esterilização da mucosa turundas de algodão embebidas em neotutocaína a 4%, como preconizado por vários autores (83, 130, 143, 149, 152, 154). Outros métodos têm sido empregados com resultados semelhantes (10, 36, 41, 183). Alguns investigadores fizeram uso de outras formas de esterilização com resultados diversos (34, 64, 85, 160, 167, 202).

Klossek *et al.* e Brook *et al.* não especificaram o método de desinfecção da mucosa, e Muntz e Luzk e Otten e Grote não realizaram esterilização da mucosa previamente à coleta de secreções (119, 24, 140, 150).

O transporte e manuseio adequado das amostras também é fundamental para que se possa obter resultados fidedignos.

A quantificação dos resultados é necessária para que se distinga infecção de contaminação. A contagem de leucócitos pelo método de Gram e/ou culturas semiquantitativas ou quantitativas são os métodos confiáveis na diferenciação entre colonizantes e patógenos, tendo sido empregados em numerosos trabalhos na literatura como também neste estudo (64, 84, 118,

143, 149, 205). Entretanto, várias publicações desconsideraram a quantificação das colônias, como Brook e Otten e Grote (28, 150). No presente estudo, em 80% das amostras foi identificada presença de alguns ou numerosos leucócitos.

Embora a punção antral, considerada padrão áureo, seja invasiva e cause desconforto, outras técnicas menos invasivas, como o *swab* nasal, não são confiáveis pelo alto índice de contaminação por organismos colonizantes (81, 109, 115, 183).

A endoscopia nasal trouxe um grande benefício ao estudo da microbiologia dos seios paranasais. Além de ser uma técnica de fácil execução, ocasiona pouco desconforto e praticamente não apresenta riscos. O procedimento pode ser realizado facilmente, sob anestesia local em ambulatório, tanto em adultos como em crianças, e com mínimo desconforto (112).

Poole demonstrou superioridade entre cultura endoscópica sobre *swab* nasal às cegas, embora não tenha realizado punção antral (158).

Diversos autores mostraram correlação entre culturas de secreção coletadas do meato médio e seios maxilares .

Orobello *et al.*, em 1991, encontraram 83% de correlação entre os germes encontrados no seio maxilar e meato médio e 80% entre o seio etmóide e meato médio (149). Valdya *et al.*, em 1996, induziram rinosinusite aguda em coelhos e demonstraram 100% de correlação entre os germes do seio maxilar e do meato médio (193). Gold e Tami, em 1997, encontraram correlação entre germes do meato médio e punção antral de 85,7% (81). Vogan *et al.*, no mesmo ano, encontraram correlação entre germes anaeróbicos identificados em meato médio e seio maxilar em 87,4% das



amostras, e 93,8% entre aeróbicos (202). Ozcan *et al.*, em 2002, encontraram correlação entre 91,6% das amostras do meato médio e seio maxilar (151). Araújo *et al.* encontraram 80% de correlação entre germes isolados do meato médio e seio maxilar de pacientes com RSC (4). Portanto, em diversos estudos, ficou evidenciada a validade e acurácia do método de coleta de secreções do meato médio guiado por endoscopia na rinossinusite, sendo o método utilizado na presente pesquisa.

A microbiologia da rinossinusite crônica em crianças tem sido motivo de controvérsias, tendo os autores que publicaram sobre esse tema, empregado critérios de inclusão e metodologias diversas. No presente estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os germes identificados em crianças com imunodeficiências e imunocompetentes.

Assim como nesta pesquisa, diversos autores encontraram como três principais microrganismos envolvidos na RSC da criança o “trio infernal” (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae* (206, 191, 199, 176). Para Slack *et al.*, a presença desses germes, tanto em rinossinusite aguda quanto na RSC, sugere que essas doenças representam um processo de continuidade (176). Segundo Gordts *et al.*, em crianças saudáveis como em crianças com RSC esses são os microrganismos mais frequentes, sendo a diferença entre a doença e a normalidade resultante de contagem de leucócitos e colônias encontradas nas culturas (85).

Já em adultos com RSC, para Brook, os germes aeróbios mais frequentes são *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae* (29).

Na literatura, o que se pode observar é que no caso de RSC, ao contrário da rinossinusite aguda, uma variedade de bactérias são identificadas

(106). A dificuldade em comparar os resultados encontrados na literatura surge à medida que se começa a analisar a metodologia de cada estudo. As amostras coletadas pelos investigadores podem corresponder a aspirados de seios maxilares, meato médio, punção do meato inferior, biópsias durante procedimentos cirúrgicos endonasais, entre outros. O local da coleta de material certamente tem influência no resultado da bacteriologia, além de outros fatores como idade do paciente, tempo de evolução da doença, tratamento antibiótico prévio, transporte do material coletado, técnica de cultura e inoculação. Além disso, o método de apresentação dos resultados também difere amplamente entre as publicações (percentual de bactérias pelo número total de amostras coletadas, pelo número de amostras com crescimento de germes, pelo número de pacientes, pelo total de bactérias identificadas, e outros).

O *Streptococcus pneumoniae* é o principal agente causador da rinosinusite e da otite média aguda, estando envolvido em cerca de 30% a 40% dos casos (26). Na RSC da criança, seu papel é importante: é um dos três mais freqüentes em diversos estudos publicados (28, 150, 203, 191, 8, 199, 64, 26, 176, 1).

Arruda *et al.*, em 1990, através de punção do seio maxilar em crianças com RSC submetidas a tratamento cirúrgico, identificaram esse microrganismo como o mais freqüente na série analisada (8).

Orobello *et al.*, em 1991, encontraram o *Streptococcus pneumoniae* em 13% das amostras coletadas durante transoperatório de crianças com RSC (149).

Buchman *et al.*, em 1999, analisando crianças com RSC, cultivaram secreção de aspirado do seio maxilar e encontraram esse germe em 12% das amostras (30).

Brook, em 2000, analisou crianças com otite média crônica com efusão e rinosinusite maxilar associada, encontrando *Streptococcus pneumoniae* em 17% das amostras (26).

Slack *et al.*, em 2001, estudando um grupo de crianças com RSC submetidas a coleta de secreções dos seios maxilares, identificaram o *Streptococcus pneumoniae* em 19% das amostras (176).

No caso de coleta endoscópica do meato médio, método utilizado na presente pesquisa, os dados da literatura apontam para uma incidência que varia entre 3% e 23% (32, 143).

Nesta pesquisa, o *Streptococcus pneumoniae* foi isolado em 33% das crianças com RSC, valor aproximado aos publicados no restante da literatura, conforme os dados apontados (197).

Van Cauwenberge *et al.*, em 1976, encontraram esse germe em 17% dos aspirados maxilares de adultos com RSC, valor mais alto que o encontrado na maioria da literatura publicada (197). Erkan *et al.*, em 1996, encontraram *Streptococcus pneumoniae* em 4% dos adultos com RSC (65). Chan e Hadley, em 2001, encontraram *Streptococcus pneumoniae* em 12% dos pacientes com RSC em amostras coletadas do meato médio (38).

Finegold *et al.*, em 2002, identificaram *Streptococcus pneumoniae* como o microrganismo mais frequente em pacientes submetidos a punção do seio maxilar, ou seja, em 21,4% dos adultos com RSC (71). Rombaux *et al.*, no mesmo ano, encontraram, em adultos com RSC, *Streptococcus pneumoniae*

em 5% das amostras coletadas em transoperatório de cirurgia endonasal funcional (166). Ozcan *et al.*, em 2002, encontraram *Streptococcus pneumoniae* em 7% dos adultos com RSC estudados (151). Adachi *et al.*, também em 2002, entre adultos e crianças estudados (pacientes de 6 a 89 anos de idade) encontraram 16% de *Streptococcus pneumoniae* em secreção coletada por punção maxilar (1).

Nesta pesquisa, o *Streptococcus pneumoniae* foi isolado em 12% dos pacientes adultos com RSC, valor inferior ao encontrado entre crianças com RSC (33%). Portanto, conforme os dados desta pesquisa e da maioria dos estudos publicados, provavelmente esse germe é mais prevalente entre crianças com RSC e seu valor ocupa maior destaque nesta faixa etária.

Os germes Gram-negativos desempenham um papel importante na RSC da criança, principalmente nos casos resistentes à terapêutica convencional. Bolger *et al.* com a técnica de cultura endoscópica, identificaram 31% de Gram-negativos, sendo eles os microrganismos predominantes (21). Autores como Hsu *et al.* e Gold e Tami registraram índices entre 26% e 32%, resultados inferiores aos encontrados nas crianças deste estudo (52%) (99, 81). Nesta pesquisa, em consonância com estudos publicados na literatura, os germes Gram-negativos representam, ao lado do *Streptococcus pneumoniae*, as principais bactérias na rinosinusite da criança, identificados em 52% dos pacientes.

Como ocorre nas rinosinusites aguda e subaguda, a *Moraxella catharralis* permanece entre os microrganismos mais prevalentes e deve ser considerada como suspeita de agente etiológico da RSC na criança.

Em 1988, Wald analisou crianças com RSC e constatou ser a *Moraxella catharralis* um dos três germes mais freqüentes (210).

Goldenhersh *et al.*, em 1990, encontraram em uma série de crianças com rinossinusite, 38% das amostras cultivadas contendo *Moraxella catharralis*, sendo esse o germe mais freqüente neste estudo. Estes autores incluíram pacientes com sintomas há mais de 30 dias, portanto, não correspondendo apenas a RSC (83).

Muntz e Lusk, em 1991, estudaram 105 crianças com RSC e cultivaram mucosa do seio etmóide. Entre os principais germes encontrados estava a *Moraxella catharralis* (140).

Wald, em 1998, 10 anos após o seu primeiro estudo, o qual apontou a *Moraxella catharralis* como um dos três germes mais freqüentes na criança com RSC, encontrou os mesmos resultados, estando este microrganismo ao lado do *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* (208).

Buchman *et al.*, em 1999, identificaram, através de cultura de aspirado de seios maxilares de crianças com RSC, *Moraxella catharralis* em 15% das amostras (30).

Brook, em 2000, analisou aspirados da orelha média de crianças com otite média efusora coletados em transoperatório de cirurgia otológica para colocação de tubos de ventilação. Dessas crianças, algumas apresentaram velamento de ambos ou de um seio maxilar. Amostras de secreção desse seio também foram coletadas encontrando-se *Moraxella catharralis* em 6% das crianças com germes identificados em seio maxilar. O autor correlaciona a presença de germes da otite média efusora e rinossinusite, apontando um mesmo agente etiológico em dois terços dos pacientes (26)

Gordts *et al.*, no mesmo ano, estudaram a microbiologia do meato médio de crianças e adultos saudáveis (84). Os autores identificaram a *Moraxella catharralis* em 34% das crianças, entretanto relataram crescimento

de raras colônias e atribuem o resultado no caso de crianças à flora comensal. Já em adultos, *Moraxella catharralis* não foi identificada e os germes encontrados *Staphylococcus* coagulase-negativo (35% dos adultos), *Corynebacterium sp.* (23%) e *Staphylococcus aureus* (8%) também apresentaram pequena quantidade de colônias.

Don *et al.*, em 2001, encontraram *Moraxella catharralis* em 18% dos aspirados maxilares de crianças com RSC, porém os autores não mencionaram a quantificação das colônias, fator importante para a definição do papel das bactérias nessa doença (58).

Slack *et al.*, também em 2001, realizaram estudo retrospectivo revisando culturas de aspirados maxilares de crianças com RSC, encontrando *Moraxella catharralis* em 17% das culturas. Este fato sugere que, ao lado do *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, esses germes são os principais agentes etiológicos na rinosinusite aguda, assim como na RSC da criança e representam uma mesma doença em estágios diferentes (176).

No presente estudo, a *Moraxella catharralis* foi identificada em 23% das crianças, valor semelhante aos demais encontrados na literatura. Portanto, essa bactéria possui alta prevalência entre crianças com rinosinusite, tanto aguda quanto crônica e permanece como agente etiológico suspeito na RSC da criança.

Bhattacharyya *et al.*, em 1994, encontraram *Moraxella catharralis* em apenas 3,8% dos adultos com RSC submetidos a tratamento cirúrgico (19). Erkan *et al.* no mesmo ano, encontraram *Moraxella catharralis* em 5% dos adultos com RSC que tiveram secreções coletadas via fossa canina. Os autores incluíram pacientes com sintomas há mais de quatro semanas, portanto com rinosinusite subaguda (64).

Brook, em 1996, em estudo comparativo de adultos com RSC submetidos a coleta de secreção via fossa canina, não encontrou *Moraxella catharralis*. Entretanto, no grupo de adultos com rinosinusite aguda, este germe foi obtido em 20% dos pacientes (25).

Chan e Hadley, em 2001, avaliando pacientes adultos com RSC, identificaram *Moraxella catharralis* entre 10% dos germes isolados (38).

Finegold *et al.*, em 2002, identificaram, em adultos com RSC, *Moraxella catharralis* em 10% das amostras coletadas via fossa canina (71). Ozcan *et al.* no mesmo ano, encontraram *Moraxella catharralis* em 7% das amostras coletadas do meato médio e seio maxilar de adultos com RSC, identificando uma correlação de 100% desses germes nos dois locais de coleta (151).

Entre os adultos do presente estudo, a *Moraxella catharralis* foi encontrada na frequência de 3%, valor semelhante ao da maioria dos estudos publicados em pacientes dessa faixa etária. Apesar da diferença de metodologia aplicada nos diversos estudos publicados, esse germe encontra-se menos prevalente nos adultos com RSC, e seu papel torna-se menos relevante quando comparado à alta prevalência que ocupa entre as crianças com a mesma doença.

Em pacientes adultos com RSC, conforme dados da literatura, a identificação desses germes é nula até 10% dos pacientes, o que reforça o papel secundário desse germe na etiologia da RSC no adulto.

Otten e Grote, em 1988, encontraram *Haemophilus influenzae* em 33% das amostras positivas de culturas do seio maxilar de crianças com RSC (150).

Orobello *et al.*, em 1991, isolaram *Haemophilus influenzae* em 8%

das crianças com RSC da série estudada, índice inferior ao da maioria dos estudos publicados entre crianças com RSC (149). Foram coletadas secreções do meato médio e da mucosa do seio etmoidal. Os autores quantificaram as colônias, entretanto incluíram crianças com sintomas há mais de seis semanas e que estavam em uso de antibiótico.

Buchman *et al.*, em 1999, coletaram secreções através de aspiração maxilar de 27 crianças com RSC. *Haemophilus influenzae* foi a bactéria mais prevalente entre as amostras coletadas, estando presente em 42% destas (30).

Gordts *et al.*, em 2000, compararam a flora de adultos e crianças saudáveis através de coleta de secreções do meato médio (84). *Haemophilus influenzae* foi identificado em 40% das crianças estudadas, entretanto a quantificação apresentou algumas ou raras colônias, configurando apenas o caráter comensal dessas bactérias. Para estes autores, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae* são germes colonizantes nas crianças, e podem se tornar patogênicos em determinadas situações, ocasionando tanto rinosinusite aguda quanto RSC. Já nos adultos esses germes não foram freqüentes.

Don *et al.*, em 2001, também identificaram o *Haemophilus influenzae* como bactéria mais freqüente entre um grupo de crianças com RSC (42% das amostras) (58). Os pacientes, após 12 semanas de duração dos sintomas e tratamento antibiótico por via oral, foram submetidos a lavagem, aspiração e cultura das secreções do seio maxilar, com adenoidectomia associada. Portanto, em relação ao tempo de duração dos sintomas, a inclusão de pacientes com RSC foi adequada; entretanto, as crianças estavam recebendo antibiótico no período anterior à coleta, e esse fator poderia ter modificado a flora habitual destes pacientes.



Slack *et al.*, no mesmo ano, avaliaram a microbiologia da RSC de crianças com sintomas há mais de 8 semanas, incluindo, portanto, rinossinusite subaguda no mesmo grupo de pacientes estudados (176). Novamente o *Haemophilus influenzae* foi a bactéria mais prevalente entre as crianças analisadas, presente em 40% dessas.

Portanto, em diversos trabalhos publicados, o Gram-negativos mais encontrado em crianças com RSC foi o *Haemophilus influenzae*; Buchman *et al.* (42%), Don *et al.* (42%) e Slack *et al.* (24%) (30, 58, 176). No presente estudo sua presença foi identificada em 21% das amostras. Também aqui, como em diversos outros estudos, ao lado do *Streptococcus pneumoniae*, e da *Moraxella catharralis*, o *Haemophilus ifluenzae*, foram os microrganismos mais freqüentemente identificados, como já anteriormente referido.

Van Cauwenberge *et al.*, em 1976, estudaram adultos com RSC, analisando aspirados de seios maxilares. *Haemophilus influenzae* esteve presente em 18% das amostras analisadas (197).

Erkan *et al.* em 1994, coletaram amostras de seios maxilares, via fossa canina, de 126 pacientes adultos com RSC (64). Os autores realizaram quantificação de colônias, entretanto incluíram pacientes com rinossinusite subaguda dentro do conceito de RSC. O resultado apontou a presença de *Haemophilus influenzae* em apenas 2% dos pacientes.

Em 1996, Van Cauwenberge e Ingels, em novo estudo, encontraram *Haemophilus influenzae* em 6% das amostras de biópsia de mucosa do seio maxilar e etmóide de pacientes adultos com RSC (196).

Klossek *et al.*, em 1996, coletaram amostras do meato médio de adultos com RSC e identificaram o mesmo germe em 9% das amostras (118). Neste estudo, o conceito de RSC na alocação dos pacientes e a quantificação

das colônias foram adequados, entretanto os autores não esterilizaram a mucosa nasal. Suzuki *et al.*, no mesmo ano, publicaram estudo comparando a microbiologia da RSC em adultos através de amostras retiradas do meato médio de pacientes atendidos de 1989 a 1993. O *Haemophilus influenzae* esteve presente entre 9% a 15% das amostras, com uma tendência ao decréscimo no decorrer desses anos.

Rombaux *et al.*, em 2002 , coletaram amostras da bula etmoidal de adultos com RSC e encontraram *Haemophilus influenzae* em 4% das amostras. Jiang *et al.*, no mesmo ano, tentando correlacionar germes encontrados no seio etmóide e meato médio de adultos com RSC, isolaram *Haemophilus influenzae* em 4% e 6% das amostras, respectivamente (166).

Keech *et al.*, analisando crianças e adultos com RSC (entre 2 e 68 anos de idade), coletaram secreções do meato médio, seios etmóides e seios maxilares (110). Não foram identificados *Haemophilus influenzae* na cultura dessas secreções, entretanto, pelo método de PCR usado comparativamente, 16% das amostras foram positivas. Adachi *et al.*, em 2002, estudaram amostras coletadas dos seios maxilares de adultos e crianças com RSC e identificaram *Haemophilus influenzae* em 15% das amostras. Esses valores podem ter sido mais elevados, se comparados a outros estudos somente entre adultos, devido ao fato de os autores terem incluído crianças na alocação dos pacientes.

No presente estudo, o *Haemophilus influenzae* foi identificado em 5% dos adultos, representando um percentual semelhante ao dos autores da literatura publicada.

*Pseudomonas aeruginosa* costuma estar presente em infecções graves e em pacientes imunocomprometidos, principalmente portadores de HIV ou

fibrose cística (35, 52). Orobello *et al.* identificaram essa bactéria em 3% das crianças com RSC de sua série (149). Erkan *et al.*, em 1% e Tantilipikorn *et al.*, avaliando secreções coletadas de crianças com RSC através de punção antral e meato médio, identificaram essa bactéria como a terceira mais prevalente, precedida por *Staphylococcus* coagulase-negativo e *Staphylococcus aureus* (187).

Na literatura, a prevalência desse germe varia conforme a metodologia e o grupo de pacientes do estudo. Nadel *et al.* encontraram 17% de *Pseudomonas aeruginosa* em seu grupo de adultos com RSC entretanto é de se registrar que o estudo incluíra pacientes tratados com corticoesteróides, irrigações nasais e cirurgias de seios paranasais prévias (143).

Conforme Liu *et al.* um aumento da incidência de *Pseudomonas aeruginosa* tem sido observado em pacientes hospitalizados, alcoolistas, com doenças crônicas e imunocomprometidos (125).

No presente estudo, a presença de *Pseudomonas aeruginosa* foi identificada em 3% das crianças e 7% dos pacientes adultos. Talvez esses valores – mais baixos do que em outros estudos – se devam à pequena quantidade de pacientes imunocomprometidos (125).

Conforme Wald, *Enterobacteriaceae* são encontradas em RSC de pacientes com infecções nosocomiais, relacionada à presença de sonda nasoenteral e entubação traqueal (208).

Nas crianças da presente pesquisa, não foram identificados *Enterobacteriaceae*s. Provavelmente esse resultado decorra da ausência de crianças hospitalizadas ou em estado de saúde grave.

Doyle e Woodham, em 1991, encontraram *Enterobacteriaceae* em 19% das amostras de biópsia etmoidal de adultos com RSC (60). Bolger *et al.*, em 1994, isolaram essas bactérias em 34% das amostras coletadas de adultos portadores dessa doença (21).

Jiang *et al.*, em 1997, incluíram pacientes graves em sua série e encontraram *Enterobacteriaceae* em 43% das amostras de adultos com RSC (102). Van Cauwenberge *et al.*, no mesmo ano, identificaram esses germes em 22% das amostras coletadas (195). Kamau e Macharia, identificaram essas bactérias em 11% dos pacientes tratados em um hospital (108). Esses valores relativamente altos podem ser justificados pelas características da população estudada.

Nadel e Klossek encontraram esse grupo de Gram-negativos facultativos em 9% dos pacientes adultos com RSC de seus estudos, índices semelhantes aos encontrados entre os adultos da presente pesquisa (13%) (143, 118).

Rombaux *et al.*, em 2002, em culturas coletadas de mucosa do seio etmoidal de adultos com RSC, encontraram *Enterobacteriaceae* em 22% dos pacientes analisados (166).

No presente estudo, as enterobacteriaceae foram identificadas em 10% dos pacientes adultos, em contraste com a ausência desses germes entre as crianças.

De acordo com os resultados obtidos, podemos verificar que os Gram-negativos ocupam papel de destaque na rinossinusite, tanto entre crianças quanto entre adultos, sendo identificados nesta pesquisa em 52% e 19% desses, respectivamente. Entretanto, os germes encontrados entre essas faixas etárias diferem, sendo os Gram-negativos mais prevalentes em crianças a

*Moraxella catharralis* e o *Haemophilus influenzae*, enquanto nos adultos, *Enterobacteriaceae*s e *Pseudomonas aeruginosa* ocupam maior destaque.

A percentagem de *Staphylococcus aureus*, em RSC, varia de 1% a 29% com a técnica de Caldwell-Luc e de 15% a 52% na rinoscopia anterior (60, 74, 116, 132, 106, 116).

A presença desses germes em crianças com RSC foi identificada por Brook, em 1981, em aspiração de seio maxilar (19%); Muntz e Lusk, em 1991, através de biópsia transoperatória (19%), Buchman, em 1999, através de aspirado de seios maxilares (19%); e Orobello *et al.*, em transoperatório de cirurgia endoscópica funcional para tratamento da RSC, (23%) (27, 140, 30, 149).

Nesta pesquisa, *Staphylococcus aureus* foram identificados em 18% das crianças, valor comparável aos demais encontrados na literatura.

Entre adultos, Doyle e Woodham encontraram 32% de *Staphylococcus aureus* em biópsias de seios etmoidais (60). Bolger *et al.*, através de cultura endoscópica, encontraram 12% desse germe (21). Para Ozcan *et al.*, em 2002, *Staphylococcus aureus* foi o germe mais prevalente entre os adultos com RSC, assim como para diversos outros autores (151, 60, 199, 81, 103). Portanto, esse microrganismo é um dos mais prevalentes entre adultos com RSC. Nesta pesquisa, o *Staphylococcus aureus* foi o germe mais identificado neste grupo, estando presente em 37% deles.

Para a maioria dos autores, o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulase-negativos* e/ou os anaeróbios possuem papel mais relevante na RSC do adulto. Neste estudo, apesar da prevalência do *Staphylococcus aureus* ter sido estatisticamente superior no grupo dos adultos, esse microrganismo foi freqüente entre crianças e seu papel deve ser considerado.

Os *Staphylococcus* coagulase-negativos fazem parte de um grupo de agentes infecciosos cujo papel como patógeno ainda não está claramente estabelecido. Alguns autores descrevem-nos como componentes da flora ubíqua da pele, e culturas com pequena concentração são consideradas provenientes de contaminação (90, 64). Hsu *et al.* correlacionam esses microrganismos com doenças graves em outras localizações diferentes dos seios paranasais (99).

Para diversos autores, esse germe, quando observado em culturas com ausência de leucócitos no Gram ou em culturas quantificadas como raras, deve ser considerado saprófita. Por outro lado, uma cultura com crescimento maciço de *Staphylococcus* coagulase-negativo ou com grande número de leucócitos deve alertar para a possibilidade de infecção (71, 187, 103).

Orobello *et al.*, estudando crianças submetidas a cirurgia endoscópica nasal funcional que receberam antibiótico previamente, encontraram *Staphylococcus* coagulase-negativo com baixa densidade de colônias, os quais foram considerados contaminantes (149). Para esses autores, estudos que apontam esses microrganismos como reais patógenos incluem neonatos em uso de cateteres invasivos, fato que pode comprometer a interpretação dos dados.

Erkam *et al.* encontraram esse microrganismo em 5% das amostras de crianças com RSC (65). Poucos estudos em crianças com RSC identificaram quantidades expressivas desses germes; entretanto, Orobello *et al.* encontram-nos em 50% das amostras coletadas em transoperatório de cirurgia endonasal (149).

Buchman *et al.*, em 1999, através de secreções de aspirados de seios maxilares, identificaram em uma série de pacientes pediátricos submetidos a

tratamento cirúrgico da RSC, 23% de *Staphylococcus* coagulase-negativo (30).

Tantilipikorn *et al.*, em 2002, avaliando secreções coletadas de crianças com RSC através de punção antral e meato médio, encontraram alta prevalência de *Staphylococcus* coagulase-negativo. Os autores consideraram ter havido contaminação, quando fosse observado crescimento de colônias sem identificação desses germes no Gram (187). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois métodos de coleta (14% de contaminação por punção e aspiração e 10% por coleta do meato médio), e esses germes se mostraram freqüentes na RSC das crianças neste estudo.

Em adultos, esses organismos têm sido encontrados em freqüência de 22 a 75%. Gordts *et al.* coletaram secreções do meato médio de adultos com RSC, sendo o germe mais freqüente o *Staphylococcus* coagulase-negativo (84). Entretanto, esses autores não utilizaram endoscópios para visualização do meato médio. Para Finegold *et al.* e Tantilipikorn *et al.*, em adultos com RSC, a presença de *Staphylococcus* coagulase-negativo em culturas obtidas do meato médio ou por punção antral configurava contaminação se esse germe crescesse e não fosse observado no Gram, ou se a quantidade de colônias fosse pequena (71, 187).

Ramadan, em 1995, sugeriu que *Staphylococcus* coagulase-negativo poderia ser um patógeno de fato, e encontrou esse germe em 80% das amostras coletadas do meato médio de adultos com RSC (160).

Jiang *et al.*, em 1997, utilizando método de esterilização da mucosa com iodo-povidine, analisaram pacientes com RSC que não estivessem utilizando antibiótico há, pelo menos, 2 semanas (102). Foi coletada biópsia via fossa canina e endonasal. Os autores fizeram uso de uma cânula

esterilizada para conduzir o *swab* até o local de coleta (meato médio). Os resultados das culturas foram comparados com o grupo de pacientes de seu estudo anterior (1993), no qual não foi utilizada cânula guia. A prevalência de *Staphylococcus* coagulase-negativo diminuiu significativamente ( $p = 0,0256$ ) no segundo estudo, e os autores propõem a utilização desta técnica para coleta de secreções para reduzir a contaminação.

Hsu *et al.*, em 1998, contrapõem-se aos demais autores que atribuíram o *Staphylococcus* coagulase-negativo à contaminação (99). Os autores encontraram alta prevalência desses germes em sua série de adultos com RSC e argumentam que, foram isolados como microrganismos únicos na maioria das culturas e que todos os pacientes desta série possuíam secreção mucopurulenta visualizada através da endoscopia nasal.

Segundo Nadel *et al.*, as culturas coletadas em transoperatório de tratamento cirúrgico da RSC apresentaram maior incidência desses germes ( $p < 0,001$ ) quando comparadas a amostras coletadas ambulatorialmente (143).

Liu *et al.*, em 2000, reconheceu a presença de *Staphylococcus* coagulase-negativo em 69% das amostras obtidas através de coleta do meato médio de pacientes adultos com RSC através de técnica com cuidadosa esterilização e manejo das secreções (125). Noventa e três por cento desses germes apresentaram crescimento de poucas colônias. Entretanto, 38% foram isolados como únicos em cada amostra. Baseados nisso, os autores questionam o papel de contaminantes e acreditam que esses germes possam estar ligados à real etiologia da RSC.

Gordts *et al.*, em 2000, analisando amostras do meato médio de adultos com RSC encontraram *Staphylococcus* coagulase-negativo em 35% das amostras, sendo o germe mais prevalente nesse estudo (84). Foi realizada



a quantificação das colônias e a maior parte dessas bactérias foram encontradas em pequenas quantidades de colônias; assim, os autores atribuíram ao *Staphylococcus* coagulase-negativo papel de germe comensal.

Chan *et al.*, em 2001, encontraram *Staphylococcus* coagulase-negativo em 31% das amostras positivas que foram coletadas do meato médio após esterilização da mucosa nasal (38).

Ozcan, em 2002, utilizando técnicas de esterilização apropriada em adultos com RSC, proposta por Jiang, através de *swab* introduzido em uma cânula esterilizada para coleta de secreção do meato médio, acredita ter diminuído a contaminação das amostras (151, 103). Em seu estudo, foram identificados apenas 3,6% de *Staphylococcus* coagulase-negativo, valores inferiores aos encontrados por Gold e Tami, e Orobello *et al.* (81).

Portanto, o envolvimento de *Staphylococcus* coagulase-negativo na RSC é controverso: assim como alguns o consideram contaminante outros o têm cultivado associado à múltipla resistência bacteriana, tornando a infecção de difícil tratamento (19).

O *Staphylococcus* coagulase-negativo, nesta pesquisa, foi o segundo germe mais freqüente entre o grupo de adultos (19%). Nas crianças, foi identificado em 10% dos pacientes. Com base nessas informações, o papel do *Staphylococcus* coagulase-negativo continua sendo motivo de discussão, entretanto passa a representar mais do que contaminante e deve ser considerado na escolha do tratamento antibiótico na RSC.

A presença e a importância dos anaeróbios na RSC é um ponto de discussão interessante. Os anaeróbios foram isolados em 10% a 90% na maioria dos estudos revisados, sendo mais prevalentes *Propionibacterium*, *Bacterioides* e espécies *Peptococcus* (140, 205, 206, 118, 195). Nadel *et al.*

estudaram adultos saudáveis e encontraram 14% desses germes em culturas coletadas do meato médio (144).

Doyle e Woodham, em 1991, cultivaram biópsia de células etmoidais e não encontraram esses microrganismos. Estes autores sugerem que talvez o seio etmoidal seja menos susceptível aos anaeróbios devido à menor frequência de obstrução dessa localização e conseqüente maior exposição ao oxigênio desse seio (60). Orobello *et al.*, em estudo similar também em 1991, cultivaram tecido de mucosa etmoidal de 39 crianças com RSC, sendo os anaeróbios isolados em apenas 8% das amostras (149). Muntz e Lusk, no mesmo ano, encontraram anaeróbios em 20% das amostras. Entretanto, estes autores coletaram secreção da bula etmoidal de crianças com RSC que estavam recebendo tratamento com antibiótico (140). Além disso, não foi realizada quantificação das bactérias isoladas e os antibióticos podem ter erradicado ou impedido o crescimento de outras bactérias da flora nasal. Portanto, apesar de o autor concluir que os anaeróbios têm um papel importante no grupo de microrganismos causadores de RSC, o significado desses germes isolados na ausência de quantificação é incerta.

Erkan *et al.*, em 1996, encontraram anaeróbios em 93% das amostras de secreções de crianças com RSC; já Zhan *et al.* identificaram-nos em 56% (65, 224). Arruda *et al.* não identificaram anaeróbios em sua série de crianças com RSC (08). Essa ampla faixa de variação pode corresponder às diferentes técnicas de coleta empregadas e a condições associadas à doença (cirurgia prévia, vigência de tratamento, etc.), que não foram adequadamente classificadas nos estudos.

Segundo Brook, em 1981, o papel dos anaeróbios em crianças é maior do que se tem valorizado, e a pequena quantidade de germes encontrados

deve-se a problemas relacionados com a técnica de coleta, transporte e cultivo (27). Em sua série de crianças, encontrou crescimento desses germes em 92% dos pacientes.

Erkan *et al.*, em 1994, encontraram bactérias anaeróbicas em 88% das amostras coletadas via fossa canina e meato médio de adultos com RSC. Pacientes que estivessem fazendo uso de antibiótico nas quatro semanas prévias à coleta foram excluídos (64).

Ramadan, em 1995, isolou anaeróbios em 8% das amostras coletadas da bula etmoidal de 76 pacientes adultos com RSC (160).

Vogan *et al.*, em 2000, comparando culturas coletadas por aspiração de seios maxilares e meato médio, encontraram germes anaeróbios em 8% das culturas de adultos com RSC (202).

Busaba *et al.*, em 2000, identificaram esses germes em 13% dos adultos com RSC de sua série, enquanto Finegold *et al.* encontraram 48% (32).

Em estudos realizados com técnicas de transporte e cultivo, aprimoradas, identificou-se um maior número de anaeróbios. Frederick e Breaude isolaram anaeróbios em 52% dos pacientes com RSC, enquanto Carenfelt *et al.* encontraram-nos em 25 a 30% das amostras de material coletado dos seios maxilares (74, 34).

Liu *et al.*, em 2000, coletaram secreções , via transmaxilar e etmoidal, de pacientes adultos com RSC (125). Foi utilizado sistema de coleta com cânula esterilizada envolvendo o *swab* e técnica cuidadosa para desenvolvimento de germes anaeróbios. Entretanto, essas bactérias não foram identificadas na série em estudo.

Finegold *et al.*, em 2002, utilizaram técnica cuidadosa para cultivo de anaeróbios (71). Entretanto, mesmo com atenção especial e modernização da técnica para identificação de anaeróbios, houve maior frequência de germes aeróbios.

O PCR demonstrou um aumento na identificação desses germes em comparação com técnicas de cultura. Entretanto, baseado nas considerações feitas é de se questionar a relevância clínica desses germes ou evidências de DNA destes, encontradas através dessa técnica, visto a mesma não contemplar análise quantitativa dos germes identificados.

Neste estudo, os anaeróbios estiveram presentes em 14% das crianças e 8% dos adultos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre a frequência desses patógenos nos dois grupos.

Poucas investigações envolvendo o papel dos fungos na criança com RSC foram publicados até o presente momento. Entretanto, de uma maneira geral, existe um aumento na incidência e prevalência desses, provavelmente devido ao aprimoramento das técnicas de cultura e identificação. Os hifomicetos são considerados ubíquos no meio ambiente, portanto é necessário demonstrar, na microscopia do material clínico, elementos fúngicos compatíveis com os isolados.

Muntz e Lusk, analisando pacientes com RSC de 9 meses a 19 anos de idade, coletaram amostras de mucosa etmoidal e encontraram fungos em 7% das crianças (140).

McClay *et al.* descreveram crianças com rinosinusite fúngica identificando anormalidades craniofaciais, proptose e doença paranasal unilateral ou assimétrica (134). Os tipos de fungos encontrados foram das espécies *Bipolaris* e *Curvilaria*.

No presente estudo, 5% das crianças apresentaram crescimento de fungos nas culturas, entretanto não possuíam evidências clínicas ou radiológicas de rinossinusite fúngica e os fungos foram considerados germes saprófitas nesses pacientes.

Entre os estudos publicados na literatura, os índices variam de 10 a 13%. Brattacharyya e Knepes, identificaram presença de fungos em 2% pacientes submetidos a cirurgia endonasal; Winther *et al.* encontraram-nos em 5% dos casos (19, 120, 216). Por outro lado, utilizando a técnica de PCR, Ponikau *et al.* identificaram fungos em 96% dos pacientes com RSC(157).

Entre os adultos da presente pesquisa, os fungos foram cultivados em 10% dos pacientes; entretanto, foram identificados no exame direto (lâmina-lamínula) em apenas 6%.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença entre crianças e adultos de fungos nos grupos.

A presença de fungos identificados em culturas de pacientes com rinossinusite deve ser analisada no contexto da doença e o valor desses achados como agente etiológico depende da associação de fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos.

O perfil de resistência dos microrganismos às drogas antimicrobianas tem mudado nos últimos anos, tornando-se uma preocupação mundial. Houve um aumento na prevalência do *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina e no percentual de cepas de *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catharralis* produtoras de beta-lactamase (135).

O aumento nas taxas de *Streptococcus pneumoniae* penicilino-resistente tem dificultado o tratamento empírico da doença, provocando uma

reavaliação dos antibacterianos de escolha e renovando o interesse nas pesquisas de monitoração microbiológica.

Klossek *et al.*, em 1998, encontraram 13% de *Streptococcus pneumoniae* com diminuição da susceptibilidade à penicilina (119). Esse percentual, inferior aos referidos em outros estudos (176, 58, 01, 191, 185), foi atribuído pelos autores ao fato de que os pacientes apresentavam sintomas de RSC há mais de três meses e não estavam em exacerbação aguda no momento da coleta. Para Klossek *et al.*, o padrão de resistência das bactérias é diferente na RSC, sendo esses germes mais resistentes na rinossinusite aguda (119).

Em relação à resistência bacteriana em secreções coletadas especificamente de pacientes com RSC, Slack *et al.*, encontraram um índice de 64% de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina; Don *et al.*, 42%; Adachi *et al.*, 31%; Tinkelman *et al.*, 62%; Suzuki *et al.*, 50% (58, 1, 191, 185).

Sabe-se que as taxas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina variam muito de uma região para outra, podendo ser de 1%-5% na Suécia e 71% em Israel, mas é evidente que há um aumento na incidência ao longo do tempo, em lugares como a Espanha, onde se registra uma alteração de 6% em 1979 para 71% em 1997 (70, 93, 77, 49,50).

Em nosso país, estudos de monitorização da susceptibilidade do *Streptococcus pneumoniae* encontraram taxas de resistência entre 3,2 e 40%, sendo os percentuais relatados nas pesquisas mais antigas mais baixos (39, 172, 168, 223, 56).

A resistência dos *Streptococcus pneumoniae* à penicilina em Porto Alegre aumentou consideravelmente nos últimos dez anos, desde o estudo de Chatkin, quando era de apenas 3,2% (39). No estudo de amostras de

*Streptococcus pneumoniae* em três estados brasileiros (São Paulo, Rio de Janeiro e Florianópolis) demonstrou-se níveis elevados de resistência, atingindo 40% (168).

No entanto, outro estudo sugere que o índice de resistência desse germe à penicilina no Brasil, permanece inferior à maioria dos países, sendo identificada resistência intermediária em 9% e alta em nenhuma das amostras de escarro, lavado brônquico ou secreção traqueal analisadas. O autor sugere que a resistência seja dividida em intermediária e alta, inferindo que possuem implicações clínicas diferentes (136). Porém, a maior parte das publicações atuais não o faz, e optou-se por analisar a resistência total no presente estudo.

Em estudo recente, Rotta identifica 62,5% de resistência à penicilina em *Streptococcus pneumoniae* isolados em amostras do ouvido médio de crianças com otite média efusora, índice alarmantemente alto em relação aos demais estudos publicados em nosso meio (167).

Na atual casuística, os *Streptococcus pneumoniae* entre as crianças foram resistentes à penicilina em 17% e ao sulfametoxazol e ao trimetropim em 23%. No grupo de adultos, 8% desses germes foram resistentes à penicilina, valores mais baixos do que os encontrados na literatura em geral.

De uma maneira geral, germes produtores de beta-lactamase estão presentes em um terço dos pacientes pediátricos com RSC (29).

Wald *et al.* encontraram 25% de bactérias produtoras de beta-lactamase em seu estudo em crianças com RSC. Otten, 50%; Brook, 70% e 33% (206, 150, 26, 25).

Tinkelman *et al.* em 1989, em estudo envolvendo 35 crianças com RSC submetidas a tratamento cirúrgico para RSC, identificaram 20% de cepas produtoras de beta-lactamase entre esses Gram-negativos (191).

Chan *et al.* em 2001, em amostras coletadas de secreção do nariz e seios paranasais, encontrou 20% de cepas produtoras de beta-lactamase entre os *Haemophilus influenzae* (38). Klossek *et al.*, em 1998, encontraram 27% das amostras de *Haemophilus influenzae*, coletadas de adultos com RSC com cepas produtoras de beta-lactamase (119).

No Brasil, o Programa SENTRY detectou 11,8% de *Haemophilus influenzae* penicilino resistentes em amostras provenientes do trato respiratório (168).

Neste estudo, a produção de beta-lactamase entre os *Haemophilus influenzae* de crianças com RSC foi de 12,5%. Nos adultos, foram encontradas 100% de cepas produtoras de beta-lactamase, entretanto, devido à pequena quantidade de pacientes adultos com *Haemophilus influenzae*, deve-se ressaltar que a interpretação neste grupo pode ficar comprometida, o que resultou numa amostra reduzida.

A produção de beta-lactamase entre *Moraxella catharralis* foi encontrada em 100% das amostras dessa bactéria em diversos trabalhos publicados (191, 58, 176).

Otten e Grote, em 1988, encontraram cepas produtoras de beta-lactamase em 50% das amostras de *Moraxella catharralis* coletadas de seios maxilares de crianças com RSC; já Klossek *et al.*, em 1998, encontraram 43% (150, 119).



Bhattacharyya e Kepnes, em 1999, encontraram, em pacientes já submetidos à procedimento cirúrgico, 82% de cepas produtoras de beta-lactamase (19). No presente estudo, encontrou-se, no grupo de crianças, 67% de *Moraxella catharralis* produtoras de beta-lactamase, um percentual inferior ao encontrado na maioria da literatura. No grupo de adultos, nenhuma das *Moraxella catharralis* foram produtoras de beta-lactamase, porém o restrito número destas bactérias encontrado neste grupo pode intervir na interpretação dos dados.

Muntz e Lusk, em 1991, analisando pacientes pediátricos, observaram que todos os *Staphylococcus aureus* eram produtores de beta-lactamase, sendo 5% oxacilino-resistentes (140). Klossek *et al.*, em 1998, encontraram 87% desses germes em RSC produtores de beta-lactamase (119). Adachi *et al.*, no Japão, identificaram 40% de *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistentes (1). Finegold *et al.*, no mesmo ano, referiram em adultos com RSC, série por ele estudada, que 50% a 75% apresentavam produção de beta-lactamase (71).

De uma maneira geral, entre os *Staphylococcus aureus*, 89% a 100% são resistentes à penicilina, com pequenas variações regionais, enquanto a resistência à oxacilina oscila em uma ampla faixa entre 3% no Canadá e 50% na América Latina(69).

Nesta pesquisa, em relação às amostras de *Staphylococcus aureus*, foi encontrada resistência à penicilina em 29% das crianças com RSC e à eritromicina em 14% , valores inferiores aos publicados nos demais estudos. Já entre adultos a resistência à penicilina foi maior, 83%. A disparidade entre os valores poderia ser justificada pela exposição maior que os adultos recebem ao longo da vida devido a diversos tratamentos antibióticos.

Chan *et al.*, em 1998, alertaram a resistência dos *Staphylococcus coagulase-negativos* a antibióticos de amplo espectro como a penicilina, colocando três pontos principais como preocupantes em relação a essas bactérias. Primeiramente, como poderia tratar-se de germes comensais da flora nasal, naturalmente já apresentariam resistência aos antibióticos mais comumente utilizados. Além disso, um germe multirresistente poderia tornar-se patogênico, e ainda poderia desenvolver resistência cruzada com outras drogas. Em 2001, Chan *et al.*, analisando culturas do meato médio de crianças com RSC, encontraram 39% das amostras de *Staphylococcus coagulase-negativos* resistentes à penicilina (38).

Entre os adultos da presente pesquisa, 89% das amostras de *Staphylococcus coagulase-negativos* apresentaram resistência à penicilina, e 25% à eritromicina. Nas crianças a resistência à penicilina ocorreu em 25% das amostras.

Hsu *et al.*, em 1998, encontraram altos índices de resistência antimicrobiana entre as *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de pacientes com RSC hospitalizados (99). Desses, 50% apresentava resistência, inclusive a quinolonas. No presente estudo, essas bactérias mostraram-se multirresistentes em 100% das amostras, tanto entre as crianças quanto entre adultos.

*Enterobacteriaceae* também mostram forte propensão ao desenvolvimento de multirresistência (168). Nesta pesquisa, esses Gram-negativos não foram identificados entre as crianças.

Por fim, sabe-se que a rinosinusite é a maior causa de doença e ausência no trabalho nos EUA, representando substancial problema de ordem econômica ao país (29).

Enfatizamos que a cultura de secreções obtidas a partir de coleta por visualização endoscópica do meato médio utilizada neste estudo é facilmente executada, tratando-se de um método não invasivo, podendo ser realizada ambulatorialmente e com mínimo desconforto.

Quando comparado ao método até então considerado padrão áureo (punção antral), apresenta resultados semelhantes com vantagens já mencionadas, conforme a maioria dos estudos publicados (149, 193, 81, 202, 151, 4).

A dificuldade apresentada pelo método utilizado na pesquisa encontra-se na necessidade de utilização de equipamento endoscópico, uma vez que, devido ao custo, o mesmo não é acessível a toda população médica especializada. Entretanto, de acordo com o Consenso Brasileiro de Otorrinolaringologia, o exame endoscópico da cavidade nasal deve ser realizado em todo paciente que apresenta queixas nasais, buscando análise das características da mucosa e das secreções, afastando a presença de deformidades anatômicas e tumores do nariz ou rinofaringe (5). Sendo assim, entendemos que na ocasião do exame de rotina a coleta de material pode ser efetuada sem riscos adicionais ao paciente.

A diferença entre os resultados publicados em relação à microbiologia da RSC, de crianças e adultos, e o crescente número de germes resistentes aos antibióticos de amplo espectro reforçam a importância da terapia específica para cada paciente.

Estudos sobre RSC com o uso de critérios uniformes no diagnóstico, métodos de coleta, transporte de secreções e interpretação dos resultados, poderão futuramente contribuir para a melhor compreensão do papel dos

microrganismos nesta doença e minimizar a falência dos antibióticos evitando a resistência bacteriana.

## **7 CONCLUSÃO**

## 7 CONCLUSÃO

Com base nos dados encontrados nesta pesquisa, conclui-se que os germes mais prevalentes foram o *Streptococcus pneumoniae*, em 33%, a *Moraxella catharralis*, em 23%, o *Haemophilus influenzae*, em 21% e o *Staphylococcus aureus*, em 18% das crianças. Os anaeróbios foram identificados em 14% e fungos em 5% dos pacientes pediátricos. Os germes Gram-negativos foram identificados em 52% das crianças com RSC.

A sensibilidade diminuída à penicilina foi encontrada em 17% das amostras de *Streptococcus pneumoniae* e resistência ao sulfametoxazol-trimetropim em 23%. Cepas produtoras de beta-lactamase foram encontradas em 67% e 12,5% das amostras de *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae* respectivamente. *Staphylococcus aureus* apresentaram resistência a penicilina em 29% das amostras e a eritromicina em 14%, *Staphylococcus coagulase-negativo* em 25% e *Pseudomonas aeruginosa* foram resistentes em 100% das amostras.

Entre o grupo de adultos, *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo mais freqüente, presente em 37% dos pacientes. *Staphylococcus coagulase-negativo* esteve presente em 19% dos indivíduos, *Streptococcus pneumoniae* em 12%. Microrganismos Gram-negativos foram identificados em 19% e anaeróbios em 8% dos adultos. Fungos estiveram presentes em 10% dos adultos.

A distribuição de bactérias foi diferente nas secreções coletadas do meato médio de crianças e adultos. Gram-negativos e *Streptococcus pneumoniae* foram mais freqüentes no grupo de crianças com RSC. As

bactérias *Gram-negativas*, mais prevalentes, identificadas entre as crianças foram *Moraxella catharralis* e *Haemophilus influenzae*. As *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa* foram mais frequentes entre adultos. *Staphylococcus aureus* foram mais frequentes no grupo de adultos, com significância estatística. O *Staphylococcus* coagulase-negativo e o *Haemophilus influenzae* foram mais resistentes nos adultos. Não houve diferença no perfil de resistência aos antimicrobianos nos demais germes encontrados entre crianças e adultos dessa casuística.

## **8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Adachi M, Furuta S, Maeda T. Bacterial examination of sinusitis using antral puncture and irrigation. [abstract] Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiko 2002; 105:925-30.
2. Alghaithy AA, Bilal NE, Gedebo M, Weily AH. Nasal carriage and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolates from hospital and non-hospital personnel in Abha, Saudi Arabia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; 94:504-7.
3. Ali FM, Eloish NM, Mohamed TA. Incidence of nasal carriers of *Staphylococcus aureus* in and outside hospital environment and antibiotic sensitivity of isolated staphylococcus strains. *J Egypt Public Health Assoc* 1993; 68:33-48.
4. Araujo E, Palombini BC, Cantarelli V, Pereira A, Mariante A. Microbiology of middle meatus in rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2003; 17:9-15.
5. Araujo E, Sakano E, Weckx L. I Consenso Brasileiro sobre Rinossinusite. *Rev Bras Otorrinol* 1999; 65 (3 Suppl 9).
6. Araujo E, Severo LC, Palombini BC, Dall'Igna C; Dall'Igna DP, Mariante A. Allergic fungal sinusitis: endoscopic sinus surgery and endoscopic staging. *Am J Rhinol* 2000; A-229.
7. Araujo E, Stolz DP, Severo LC, Palombini BC. Fungal sinusitis: could you reach the diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 3:A558.

8. Arruda LK, Mimica IM, Sole D, Weckx LL, Schoettler J, Heiner DC, Naspitz CK. Abnormal maxillary sinus radiographs in children: do they represent bacterial infection? *Pediatrics* 1990; 85:553-8.
9. Aust R, Falck B, Svanholm H. Studies of the gas exchange and pressure in the maxillary sinuses in normal and infected humans. *Rhinology* 1979; 17:245-51.
10. Axelsson A, Brorson JE. The correlation between bacteriological findings in the nose and maxillary sinus in acute maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 1973; 83:2003-11.
11. Balbani APS, Sanchez, Marone SAM, Butugan O. Fibrose Cística, Imunodeficiências e Discinesia Ciliar Primária: Causas de infecções de repetição de Vias Aéreas Superiores. *Arquivos da Fundação de Otorrinolaringologia* 1997: 23-30.
12. Baroody FM. Pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surge* 2001; 127:1099-101.
13. Barr MB, Weiss ST, Segal MR, Tager IB, Speizer FE. The relationship of nasal disorders lower respiratory tract symptoms and illness in a random sample of children. *Pediatr Pulmonol* 1992; 14:91-4.
14. Baumann P, Doudoroff M, Stanier RY. Study of the *Moraxella* group: I. Genus *Moraxella* and the *Neisseria catharralis* group. *J Bacteriol* 1968; 95:58-73.
15. Belkengren R, Sapala S. Pediatric management problems. *Pediatr Nurs* 1999; 25:104-05.
16. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult Chronic Rhinosinusitis: Definitions, diagnosis,

epidemiology, and pathophysiology. *Head Neck Surg.* 2003 129(3 Suppl):S1-32.

17. Benson V, Marano MA. Current estimates from the 1993 National Health Interview Survey. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 1994; 10:11-9.

18. Bernstein JM, Dryja D, Murphy TF. Molecular typing of paired bacterial isolates from the adenoid and lateral wall of the nose in children undergoing adenoidectomy implications in acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 125:593-7.

19. Bhattacharyya N, Kepnes RNP. The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125:1117-20.

20. Bluestone CD, Stephenson JS, Martin LM. Ten year review of otitis media pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:S7-S11.

21. Bolger WE. Gram negative sinusitis: Emerging clinical entity? *Am J Rhinol* 1994; 8:279-83.

22. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1999; 121:266-62.

23. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:73-80.

24. Brook I, Thompson DH, Frazier EH. Microbiology and management of chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:1317-20.

25. Brook I, Yocum P, Frazier EH. Bacteriology and beta-lactamase activity in acute and chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122:418-22.
26. Brook I, Yocum P, Shah K. Aerobic and anaerobic bacteriology of concurrent chronic otitis media with effusion and chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:174-6.
27. Brook I. Aerobic and anaerobic bacterial flora of normal maxillary sinuses. *Laryngoscope* 1981; 91:372-5.
28. Brook I. Bacteriologic features of chronic sinusitis in children. *JAMA* 1981; 246:967-9.
29. Brook I. Correlation between microbiology and previous sinus surgery in patients with chronic maxillary sinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:148-51.
30. Buchman CA, Yellon RF, Bluestone CD. Alternative to endoscopic sinus surgery in the management of pediatric chronic rhinosinusitis to oral antimicrobial therapy. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* february *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:219-24.
31. Buehring I, Friedrich B, Schaaf J, Schmidt H, Ahrens P, Zielen S. Chronic sinusitis refractory to standard management in patients with humoral immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 1997; 468-72.
32. Busaba NY, Siegel N, Salman SD. Bacteriology of nontraumatic maxillary sinus mucoceles versus chronic sinusitis. *Laryngoscope* 2000; 110:969-71.

33. Campos, CHR, Bussoloti FI, Dolci JEL, Lopes Filho. Anatomia e Fisiologia do Nariz e dos Seios Paranasais. Rev Bras Otorrinol 1998; 64 Suppl 2 (1 Pt 2):11-31.
34. Carenfelt C. Pathogenesis of sinus empyema. Ann Otol Rhinol Laryngol 1979; 88:16-20.
35. Castillo F, Baquero-Artigao F, Garcia-Perez A. Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. Pediatr Infect Dis J 1998; 17:94-7.
36. Catlin FI, Cluff LE, Reynolds RC. The bacteriology of acute and chronic sinusitis. South Med J 1965;58:1497-502.
37. Cepero R , Smith RJ, Catlin FI, Furata GT, Shadera KC. Cystic Fibrosis-an otolaryngologic perspective. Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 97:356-60.
38. Chan J, Hadley J. The microbiology of chronic rhinosinusitis: results of a community surveillance study. Ear Nose Throat J 2001; 80:143-5.
39. Chatkin JM, Fritscher CC, Rodrigues LF, Villanova C, Moraes BG. Sensibilidade do *Streptococcus pneumoniae* aos antimicrobianos: resultados preliminares. Rev. Med PUCRS 1989; 1:81-6.
40. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinossinusitis in Canadians. Laryngoscope 2003; 113:1199-205.
41. Chow JM, Hartman J, Stankiewicz JA. Endoscopically directed cultures of the maxillary sinus ostium. Operative Techniques. Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 4:86-9.

42. Clement P, van der Veken, Iwens P, Buisseret TH: X-ray, T-scan, MR-imaging. In Mygind N, Nacleiro RM, editors: Allergic and non allergic rhinitis. Clinical aspects, 1993, MUnsgaard, Copenhagen, pp58-65
43. Conley ME, Notarangelo LD, Etzione A. Diagnostic Criteria for Primary Immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999; 93:190-97.
44. Contencin P, Narcy P: Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1991; 22:249-56.
45. Critchley IA, Blasser RS, Karlowsky JA, Yamakita J, Barth A, Sader HS, et al. Antimicrobial resistance in respiratory pathogens isolated in Brazil during 1999-2000. *Braz J Infect Dis* 2001; 5:294-304.
46. Crockett DM, McGill TJ, Healy GB, Friedman EM, Salkeld LJ. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96:367-72.
47. Cuningham MJ. The health impact of recurrent rhinosinusitis in children *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:1363-8.
48. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common Variable Immunodeficiency: clinical and immunologic features of 248 patients. *Clin Immunol* 1999; 92:34-8.
49. Dagan R, Givon-Lavi N, Shkolnik L, Yagupsky P, Fraser D. Acute otitis media caused by antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in southern Israel: implication for immunizing with conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2000; 181:1322-9.
50. Dagan R. Clinical significance of resistant organisms in otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:378-82.

51. David S Parsons. Pediatric Sinusitis-Sinusitis and cystic fibrosis. In: Rodney P Lusk . Pediatric Sinusitis , New York: Raven Press; 1992, Cap 8. P.65.
52. Davidson TM, Murphy C, Mitchell M Smith C, Light M. Management of chronic sinusitis in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1995; 105:354-8.
53. De Souza Marques HH, Yamamoto M, Sakane PT, Calaffa- Filho HH, Figueredo Mendes CM . Relativity penicillin- resistant pneumococcal meningitis in a Brazilian Infant. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 433-4.
54. Del Borgo C, Del Forno A, Ottaviani F, Fantoni M. Sinusitis in HIV-infected patients. *J Chemother* 1997; 9:83-8.
55. Dibase JK, Huerter JV, Quigley EM. Sinusitis and gastroesophageal reflux disease. *Ann Intern Med* 1998; 129:1078.
56. Di Fábio JL, Castañeda E, Agudelo CI, de la Hoz F, Hortal M, Camou T et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin América, Sireva Group, 1993 to1999. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:959-67.
57. Diekema DJ, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Winokur PL, Gales AC, et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada and Latin America for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997. *Clin Infect Dis* 1999; 29:595-607.
58. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for management of chronic sinusitis in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2001; 127:1093-8.

59. Dowell SF, Butler JC, Giebink GS, Jacobs MR, Jernigan D, Musher DM et al. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance - a report from the Drug-Resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:1-9.
60. Doyle PW, Woodham JD. Bacterial flora in acute and chronic sinusitis. *J Clin Neurol* 1991; 29:2396-9.
61. Dudley S, Ashe K, Winther B, Hendley JO. Bacterial pathogens of otitis media and sinusitis: detection in nasopharynx with selective agar media. *J Lab Clin Med* 2001; 138:338-42.
62. Eavey RD, Nadol JB Jr, Holmes LB, Laird NM, Lapey A, Joseph MP et al. Kartagener's syndrome. A blinded, controlled study of cilia ultrastructure. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 112:646-50.
63. Engquist S, Lundberg C, Venge P. Granulocyte proteases in human maxillary sinus secretions. *Scand J Infect Dis* 1983; 15:119-23.
64. Erkan M, Aslan T, Ozcan M, Koç N. Bacteriology of antrum in adults with chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 1994; 104:321-4.
65. Erkan M, Ozcan M, Arsian S, Soysal V, Bozdemir K, Haghghi N. Bacteriology of antrum in children with chronic maxillary rhinosinusitis. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:283-5.
66. Evans FO, Sydnor JB, Moore WEC, Moore GR, Manwaring JL, Brill AH, et al. Sinusitis of the maxillary antrum. *N Engl J Med* 1975; 293:735-9.
67. Fairbanks DN. Inflammatory diseases of the sinuses: bacterology and antibiotics. *Otolaryngol Clin North Am* 1993; 26:549-59.



68. Fairbanks DNF. Pocket Guide to Antimicrobial Therapy in Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 9<sup>th</sup> ed. Alexandria, Va: American Academy of Otolaryngol Head Neck Surg Foundation Inc; 1999.
69. Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from the international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45:191-203.
70. Fenoll A, Martin Burgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979-1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13:56-60.
71. Finegold SM Flynn MJ Rose FV, Jaousimies-Somer H, Jakielaszek C, McTegguen N et al. Bacteriologic findings associated with chronic bacterial maxilar sinusitis in adults. *Clin Infect Dis* 2002; 35:428-33.
72. Fluit AC, Jones ME, Schmitz FJ. Antimicrobial susceptibility and frequency of occurrence of clinical blood isolates in Europe from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997 and 1998. *Clin Infect Dis* 2000; 30:454-60.
73. Fontolliet C, Terrier G. Abnormalities of cilia and chronic sinusitis. *Rhinology* 1987;25:57-62.
74. Frederick J, Braude AI. Anaerobic infection of the paranasal sinuses. *N Engl J Med* 1974; 290:135-7.
75. Furukawa CT. The Role of allergy in sinusitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:515-517.

76. Garasnchenko TI. Malformations of intranasal structures and rhinosinusitis in children.[abstract] *Vestn Otorinolaringol* 1996 sept-oct (5): 10-2.
77. García-Martos P, Galán F, Marin P, Mira J. Increase in high resistance to penicillin of clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Cádiz, Spain. *Chemotherapy* 1997; 43:179-81.
78. Gehanno P, Pannajotopoulos A, Barry B, Nguuyen L, Levy D, Bingen E, *et al.* Microbiology of otitis media in the Paris, France, area from 1987-1997. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:570-3.
79. Geller-Bernstein G, Kenett R, Weisglass L, Weisglass L, Tsur S, Lahav M, *et al.* Atopic babies with wheezy bronchitis. Follow-up study relating prognosis to sequential IgE values, type of early infant feeding, exposure to parental smoking and incidence of lower respiratory tract infections. *Allergy* 1987; 42:85-91.
80. Gliklich RE, Metson R. Health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113:104-9.
81. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. *Laryngoscope* 1997;107:1586-9.
82. Golden JA, Hollander H, Stulbarg MS, Gamsu G. Bronchoalveolar lavage as the exclusive diagnostic modality for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1986; 90(1):18-21.
83. Goldenhersh MJ, Rachelefsky GS, Dudley J, Brill J, Katz RM, Rohr AS *et al.* The microbiology of chronic sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:1030-9.

84. Gordts F, Halewyck S, Pierard D, Kaufman L, Clement PA. Microbiology of the middle meatus: a comparison between normal adults and children. *J Laryngol Otol* 2000; 114:184-8.
85. Gordts F, Nasser AB, Clement PAR, Kaufman L. Bacteriology of the middle meatus in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 48:163-7.
86. Grimwood K, Collignon PJ, Currie BJ, Ferson MJ, Gilbert GL, Hogg GG et al. Antibiotic management of pneumococcal infections in an era of increased resistance. *J Pediatr Child Health* 1997; 33:287-95.
87. Grumach AS: *Imunodeficiências Primárias: Imunodeficiências Humorais*. Em Grumach AS: *Alergia e Imunologia na Infância e Adolescência*, 2001; 427-443.
88. Grunenber M, Gerlach KL. Clinical, radiographic and endoscopic evaluation of the maxillary sinus after maxillary osteotomy .[abstract] *Deutsch Z Mund kiefer Gesichtschir*. 1990; 14:202-5.
89. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330:25-30.
90. Gwaltney JM, Scheld WM, Sande MA, Sydnor A. The microbial etiology and antimicrobial therapy of adults with acute community acquired sinusitis. A fifteen-year experience at the University of Virginia and review of other selected studies. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:457-62.
91. Hamilos DL, Leung DYM, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrael C et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:537-44.

92. Hansman D, Glasgow H, Sturt J, Devitt L, Douglas R. Increased resistance to penicillin of pneumococci isolated from men. *N Engl J Med* 1971; 284:175-7.
93. Hedlund J, Svenson SB, Kalin M, Henrichsen J, Olsson-Liljequist B, Mollerberg G, et al. Incidence, capsular types, and antibiotic susceptibility of invasive streptococcus pneumoniae in Sweden. *Clin Infect Dis* 1995; 21:948-53.
94. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry CR, Musher DM et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
95. Herbert RL, Bent JP. Meta-analysis of outcomes of pediatrics functional endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 1998; 108:796-9.
96. Hersmans PWM, Sluitjer M, Elzenaar K. Penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae in the Netherlands: results of a 1-year molecular epidemiology survey. *J Infect Dis* 1997; 175:1413-22.
97. Hinriksdóttir I, Melin I. Allergic rhinitis and upper respiratory tract infections. *Acta Otolaryngol* 1994; 515:S30-2.
98. Hoffman J, Cetron MS, Farley MM, Baughman WS, Facklam RR, Elliot JA. The prevalence of drug-resistant Streptococcus pneumoniae in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333:481-6.
99. Hsu J, Lanza DC, Kennedy DW. Antimicrobial resistance in bacterial chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12:243-8. Presented to American Rhinologic Society, Palm Desert, California.

100. International Rhinosinusitis Advisory Board. Infectious rhinosinusitis in adults: classification, etiology and management. *Ear Nose Throat J* 1997; 76 Suppl 72:1-19.
101. Jacobs MR, Koornmof HJ, Robins-Browng RM, Stevenson CM, Vermaak VA, Freiman I, et al. Emergence of multiply resistant pneumococci. *N Engl J Med* 1978; 299:735-40.
102. Jiang RS, Hsu CY, Leu JF. Bacteriology of Ethmoid Sinus in Chronic Sinusitis. *Am J of Rhinology* 1997; 11:133-7.
103. Jiang RS, Lin JF, Hsu CYL. Correlation between bacteriology of the middle meatus and ethmoid sinus in chronic sinusitis. *J Laryngol Otol* 2002; 116:443-6.
104. Jones NS. Acute and chronic sinusitis in children. *Curr Opin Pulm Med* 200; 6:221-5.
105. Jorissen M, Leuven Z, Belglum. Medical treatment of rhinosinusitis in cystic fibrosis
106. Jousimies-Somer HR, Savolainen S, Ylikoski JS. Comparison of the nasal bacterial floras in two groups of healthy subjects and in patients with acute maxillary sinusitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27:2736-43.
107. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, AnonJ, Georgitis J, Davis MC *et al.* Rhinosinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116:S14-20.
108. Kamau JK, Macharia IM, Odhiambo PA. Bacterology of chronic maxillary sinusitis at Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East African Medieval Journal* 2001; 78:343-5.

109. Karma P, Jokipii L, Sipila P, Luotenen J, Jokipii AM. The bacteria in chronic maxillary sinusitis Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1979; 105:386-90.
110. Keech DR, Ramadan H, Mathers P. Analysis of aerobic bacterial strains found in chronic rhinosinusitis using the polymerase chain reaction. Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 123:363-7.
111. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1985; 111:576-82.
112. Kennedy DW. First-line management of sinusitis: a national problem? Surgical update. Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 103:884-6.
113. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. Laryngoscope 1992; 102:1-18.
114. Kennedy DW. Sinus disease: Guide to first-line management. Deerfield beach, Fla: Health Communications Inc 1994:1-44.
115. Kennedy DW. International conference on sinus disease: terminology, staging, therapy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1995; 104(10).
116. Kessler L. Bakterienflora der nasenhaupt-und nasennebenhohlen bei chronischen sinuitiden und ihre beziehung zueinander. Hals-Nas.-Ohrenartz 16:36, 1968; Translated and summarized in Axelsson A and Brorson JE. The correlation between bacteriological findings in the nose and maxillary sinus in acute maxillary sinusitis. Laryngoscope 1973; 83:2003-11.
117. Klein JO. Bacterial resistance and antimicrobial drug selection. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, editor. Evidence-based otitis media. Hamilton : BC Becker; 1999. P.293-302.

118. Klossek JM, Dubreuil L, Richet B, Sedaillan A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. *J Laryngol Otol* 1996; 110:847-9.
119. Klossek JM, Dubreuil L, Richet B, Sedaillan A, Beutter P. Bacteriology of chronic purulent secretions in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol* 1998; 112:1162-6.
120. Knops JL, Mc Caffrey TV, Jern EB. Inflammatory diseases of the sinuses: physiology clinical applications. *Otolaryngol Clin N Am* 1993; 26:707-533.
121. Krause HF. Allergy and chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:14-6.
122. Lang J. Klinische Anatomie der Nase, Nasenhöhle und Nebenhöhlen. In: Becker W, Boenninghaus HG, Naumann HH, eds. *Aktuelle Oto-Rhino-Laryngologie*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1988. p 56-95.
123. Lanza DC, Kennedy DW. Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117:S1-S7.
124. Levin AS, Teixeira LM, Sessegolo JF, Barone AA. Resistance of *Streptococcus pneumoniae* to antimicrobials in São Paulo, Brazil: Clinical Features and serotypes. *Rev Ins Med Trop São Paulo*; 38:187-92.
125. Liu ES, Lebowitz RA, Jacobs JB, Tierno PM. The bacteriology of chronic rhinosinusitis: results using a novel culture device. *Am J Rhinol* 2000; 14:101-5.
126. Lombardi E, Stein RT, Wrigth AL, Morgan WJ, Martinez FD. The relation between physician-diagnosed sinusitis, asthma, and skin test reactivity to allergens in 8-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:141-6.
127. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. In: Kennedy DW, editor. *International Conference on Sinus Disease*:

Terminology. The Staging Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104 Suppl 167:17-21.

128. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 1993; 107:183-4.

129. Lund VJ, Neijens HJ. The treatment of chronic sinusitis: a controversial issue. *Int J Pediatr Otolaryngol* 1995; 32:S21-35.

130. Lusk RP, Muntz HR. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis: A pilot study. *Laryngoscope* 1990; 100:654-8.

131. Lusk RP. *Pediatric Sinusitis*. Ed Raven Press. 1992 chapter 7 pg 59-64

132. Lystad A, Berdal P, Lund-Iversen L. The bacterial flora of sinusitis with an *in vitro* study of the bacterial resistance to antibiotics. *Acta Otolaryngol* 1964; 188:390-9.

133. McCaig LF, Hughes JM. Trends in antimicrobial drug prescribing among office-based physicians in the United States. *JAMA* 1995; 273:214-9.

134. McClay JE, Marple B, Kapadia L, Biavati MJ, Nussenbaum B, Neucomer M et al. Clinical presentation of allergic fungal sinusitis in children. *Laryngoscope* 2002; 112:565-9.

135. McCracken Jr GH: Treatment of acute otitis media in an era of increasing microbial resistance. *Pediatr Infect Dis* 1998; 17:576-9.

136. Miotto F. Estudo da resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina em pneumopatias infecciosas nas cidades de Porto Alegre e Caxias do Sul (RS-Brasil)[dissertação], Porto Alegre (RS). Universidade Federal do Rio Grande do Sul 2001.



137. Mlynarczyk G, Mlynarczyk A, Jeljaszewicz J. Epidemiological aspects of antibiotic resistance in respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents*. 2001; 18:497-502.
138. Mogica JD, Roriguez G, Dias GSN, Gonzales EJA, Consecos GC. [Chronic rhinosinusitis: predominant symptoms in children under 14 years of age who were seen at the Regional Center for the Prevention and Treatment of Allergic Diseases]. *Rev Alerg Mex* 1996; 43:16-8.
139. Mucha SM, Baroody FM. Sinusitis update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3:33-8.
140. Muntz HR, Lusk RP. Bacteriology of the ethmoid bulla in children with chronic sinusitis. *Otol Head Neck Surg* 1991; 117:179-81.
141. Myers MG, Fomom SJ, Koontz FP. Respiratory and gastrointestinal illness in breast- and formula fed infants. *Am J Dis Child* 1984; 138:629-632.
142. Mygind N, Pedersen M, Nielsen N. Primary and secondary ciliary dyskinesia. *Acta Otolaryngol* 1983; 95:688-94.
143. Nadel DM, Lanza DC, Kennedy DW. Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. *Am J Rhinol* 1998; 12:233-41.
144. Nadel DM, Lanza DC, Kennedy DW. Endoscopically guided sinus cultures in normal subjects. *Am J Rhinol* 1999; 13:87-90.
145. Navarro, JAC. In *Anatomia Cirúrgica 1. cavidade do nariz e seios paranasais*. Bauru: Al Dent, 1997.
146. Nuutinen J, Rauch-Toskala E, Saano V, Joki S. Ciliary beating frequency in chronic sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:645-7.

147. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary Immunodeficiency Diseases 1999.
148. OConnor GT, Weiss S, TagerI, Speizer FE: The effect of passive smoking on pulmonary function and nonspecific bronchial responsiveness in a population based sample of children and young adults. *AM Rev Respir Dis* 1987; 135:800-4.
149. Orobello PW Jr, Park RI, Belcher LJ, Eggleston P, Lederman HM, Banks JR et al. Microbiology of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 117:980-3.
150. Otten FW, Van Aarem A. Grotte JJ. Long-term follow-up chronic maxillary sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991; 22:81-4.
151. Ozcan M, Unal A, Aksaray S, Yalcin F, Akdenis T. Correlation of middle meatus and ethmoid sinus microbiology in patients with chronic sinusitis. *Rhinology* 2002;40:24-7.
152. Palombini BC, Pereira EA, Severo LC, Petrillo VF. Paranasal endoscopy: microbiological study in patients with sinobronchitis. *Chest* 1992; Suppl 102:109.
153. Parsons DS, Phillips SE. Functional endoscopic surgery in children: a retrospective analysis of results. *Laryngoscope* 1993; 103:899-903.
154. Pereira EA. Sinusobronquite: estudo com ênfase no componente otorrinolaringológico. *Rev Bras Otorrinolaringol* 1993; 59:166-75.
155. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler KC, Beach ML . Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada and Latin America from the SENTRY antimicrobial

surveillance program. SENTRY Participants Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33:283-97.

156. Pineda V, Fontanals D, Larramona H, Domingo M, Anton I, Segure F. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections children in a area of Barcelona, Spain. *Acta Paediatr.* 2002; 91:1251-6.

157. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:877-84.

158. Poole MD. Endoscopically guided vs blind nasal cultures in sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 107:272.

159. Rachelefsky GS. Chronic Sinusitis: a disease of all ages. *Am J Dis Child* 1989; 143:886-8.

160. Ramadan HH. What is the bacteriology of chronic sinusitis in adults? *Am J Otolaryngol.* 1995; 16:303-6.

161. Raman V, Clary R, Siegrist KL. Increased Prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. *Pediatrics* 2002; 109:13.

162. Reimer A, von Mecklenburg C, Torelman NG. The mucociliary activity of the upper respiratory tract. III: A functional and morphological study of human and animal material with special reference to maxillary sinus disease. *Acta Otolaryngol* 1978; 355:3-20.

163. Ribeiro DJ. A criança catarral. In: Sih Tania. *Otorrinolaringologia Pediátrica*, Rio de Janeiro: ed Revinter; 1998, cap 53, p 286.

164. Rich RR, Fleischer TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW. *Clinical Immunology: Principles and Practice* 2001.

165. Roberto EG, Becker HMG. Rinossinusite crônica. Tratado de Otorrinolaringologia, São Paulo: Roca LTDA ; 2003, cap 4.p.32.
166. Rombaux P, Gigi J, Hamoir M, Eloy P, Bertrand B. Bacteriology of chronic sinusitis: the bulla ethmoidalis content. *Rhinology* 2002; 409:18-23.
167. Rotta Pereira B. Determinação da Prevalência de bactérias na efusão da orelha média em crianças submetidas à miringotomia [dissertação], Porto Alegre (RS). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. No prelo 2003.
168. Sader HS, Jones RN, Gales AC, Klugler K, Pfaller MA, Doern GV and the SENTRY Latin America Study Group. Antimicrobial susceptibility patterns for pathogens isolates from patients in latin american medical centers with a diagnosis of pneumonia: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32:289-301.
169. Savolainen S, Ylikoski J, Jansimies-Somer H. The bacterial flora of the nasal cavity in healthy young men. *Rhinology* 1986; 24:249-55.
170. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. *Allergy* 1989; 44:116-22.
171. Schwartz SA. Intravenous Immunoglobulin Treatment of Immunodeficiency Disorders. *Pediatr Clin North Am* 2000; 6:1355-69.
172. Sessegolo JF, Levin AS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM et al. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in Brazil from 1988 to 1992. *J Clin Microbiol* 1984; 32:906-11.
173. Shankar L, EvansK, Hawke M, Stammberger H. Cross and sectional anatomy of the nasal cavity and paranasal sinuses. An atlas of imaging of the paranasal sinuses. London, Martin Dunitz 1994: 10-23

174. Shapiro ED, Milmoie GJ, Wald ER, Rodman JB, Bowen A. Bacteriology of maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1982; 146:589-93.
175. Sivasli E , Sirikei A, Bayzit YA, Gumusburrun E, Erbagci H, Bayran M et al. Anatomic variations of the paranasal sinus area in pediatric patients with chronic sinusitis. *Surg Radiol Anat* 2003; 24:400-5.
176. Slack CL, Dahn AK, Abzug MJ, Chan KH. Antibiotic resistant bacteria in pediatric chronic sinusitis. *Pedistr Infec Dis* 2001; 20:247-50.
177. Stackpole SA, Edelstein DR. Anatomic variants of the paranasal sinuses and their implications for sinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 4:1-6.
178. Stammberger H, Bolger WE, Clement PAR, Hosemann W, Kuhn FA, Lanza DC et al. Paranasal sinuses: The Anatomic Terminology Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; Suppl 167:7-16.
179. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery – Concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and parthopysiologic considerations. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986; 94:143-7.
180. Stankiewicz JA, Osguthorpe JD. Medical treatment of sinusitis [editorial]. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110:361-2.
181. Stiehn R . *Immunologic Disorders in Infants and Children* 1996.
182. Strange C, Barbarash RA, Heffner JE. Lidocaine concentrations in bronchoscopic specimens. *Chest* 1988; 93:547-9.
183. Su WY, Liu C, Hung SY, Tsai WF. Bacteriological study in chronic maxillary sinusitis. *Laryngoscope* 1983; 93:931-4.

184. Suzuki K, Nishimura T, Baba S. Current status of bacterial resistance in the otolaryngology field: results from the second Nationwide Survey in Japan. *J Infect Chemother* 2003; 9:46-52.
185. Suzuki M, Watanabe T, Mogi G. Clinical, bacteriological, and histological study of adenoids in children. *Am J Otolaryngol*. 1999; 20:85-90.
186. Tami TA. The management of otolaryngology head and neck surgery. *Ear Nose Throat J* 1995; 74:360-3.
187. Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodye J, Lanza DC, Kenedy DW. A comparison of endoscopic culture techniques for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2002; 16: 255-60.
188. Tarp B, Fiirgaard B, Moller J, Adachi A. The occurrence of sinusitis in HIV-infected patients with fever. *Rhinology* 2001; 09:136-41.
189. Thore M, Löfgren S, Tärnvik S, Monsen T, Selstam E, Burman LG. Anaerobic phagocytosis, Killing, and degradation of *Streptococcus pneumoniae* by human peripheral blood leukocytes. *Infect Immun* 1985; 47:277-81.
190. Thorpe JE, Baughman RP, Frame PT, Wesseler TA, Staneck JL. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J Infect Dis* 1987; 155:855-61.
191. Tinkelman DG, Silk HJ. Clinical and bacteriologic features of chronic sinusitis in children. *Am J Dis Child* 1989; 143:938-41.
192. Tosca MA, Consentino C. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinossinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:71-8.

193. Vaidya AM, Chow JM, Stankiewicz JA, Young MR, Mathews HL. Correlation of middle meatal and maxillary sinus cultures in acute maxillary sinusitis. *Am J Rhinol* 1997; 11:139-43.
194. Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clin Otolaryngol* 1992; 17:49-53.
195. Van Cauwenberge P, Ingels K, Barchert CL, Wang DY. Microbiology of chronic sinusitis. *Acta Otorhinolaringol Belg* 1997; 51:239-46.
196. Van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996; 116:316-21.
197. Van Cauwenberge P, Verschraegen G, Van Kenterghem L. Bacteriological findings in sinusitis (1963-1975). *Scand J Infect Dis* 1976; Suppl 9:72.
198. Van Cauwenberge P, Watelet JB. Epidemiology of chronic rhinosinusitis. *Thorax* 2000; 55 suppl 2:20-21.
199. Van Cauwenberg PB, Vander Mijnsbrugge AM, Ingels KJ. The microbiology of acute and chronic sinusitis and otitis media: a review. *Eur Arch Otolaryngol* 1993; 250 suppl 1:3-6.
200. Vandenberg, Steve J, Heatley G. Efficacy of adenoidectomy in relieving symptoms of chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* vol 1997; 123:675-8.
201. Verghese A. *Moraxella (Branhamella) catharralis* In: Jhonson JT, Yu VL editor. *Infectious diseases and antimicrobial therapy of the ear, nose and throat*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 171-5.

202. Vogan CJ, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: A direct comparison with maxillary sinus azirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:370-3.
203. Wald ER, Byers C, Guerra N, Casselbrant M, Best D. Subacute sinusitis in children. *J Pediatr* 1989; 115:28-32.
204. Wald ER, Pang D, Milmoie GJ, Schramm VL. Sinusitis and its complications in the pediatric patient. *Pediatric Clin N Am* 1981; 28:777-96.
205. Wald ER, Reilly JS, Casselbrant M, Lydesma-Medina J, Milmoie GJ, Bluestone CD *et al.* Treatment of acute maxillary sinusitis in childhood. A comparative study of amoxicillin and cefaclor. *J Pediatrics* 1984; 104:297-302.
206. Wald ER. Chronic sinusitis in children. *J Pediatr* 1995; 127:339-47.
207. Wald ER. Epidemiology, pathophysiology and etiology of sinusitis. *Pediatr Inf Dis* 1985; 4:51-4.
208. Wald ER. Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *Am J Med Sci* 1998; 316:13-20
209. Wald ER. Rhinitis and acute and chronic sinusitis In: Bluestone CD; Stool SE, Kenna Ma. *Pediatric Otolaryngology*. 3<sup>rd</sup> edn. Philadelphia: WB. Saunders CO; 1996. p 843-58.
210. Wald ER. Sinusitis in Children. *Pediatr Infect Dis* 1988 nov; 7(11 suppl) : s150-3.
211. Wallace Jr. RJ, Nash DR, Steingrube VA. Antibiotic resistance in *Moraxella* (*Branhamella*) *catharralis*. *Am J Med* 1990; 88 (5A):465-505.



212. Wayne, PA. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 1999; Suppl 9: M100.
213. Westrin KM, Stierna P, Söderlund K. Microorganisms and leucocytes in purulent sinusitis: a symbiotic relationship in metabolism. *Acta Otolaryngol* 1994; Suppl 515:18-21.
214. Willner A, Choi SS, Vezina CG, Lazar RH. Intranasal anatomic variations in pediatric sinusitis. *Am J Rhinol* 1997; 11:355-60.
215. Wilson KH, Blitchingham RB, Greene RC. Amplification of bacterial 16S ribosomal DNA with polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1942-6.
216. Winther B, Vickery CL, Gross CW. Microbiology of the maxillary sinus in adults with chronic sinus disease. *Am J Rhinol* 1996; 10:347-50.
217. Wolsdorf J, Swift DL, Avery ME. Mist therapy reconsidered: an evaluation of the respiratory deposition of labelled water aerosols produced by jet and ultrasonic nebulizers. *Pediatrics* 1969; 43:793-808.
218. Woodham JD, Doyle PW. Endoscopic diagnosis, medical treatment, and a working classification of chronic sinusitis. *J Otolaryngol* 1991; 20:6-10.
219. Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol*. 2000; 14: 143-8.
220. Yaniv E, Oppenheim D, Fuchs C. Chronic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1992; 23:51-7
221. Yates' Correction. StatSoft, Inc. (1999). Electronic Statistics Textbook. Tulsa, OK: StatSoft. WEB: <http://www.statsoft.com/textobook/stathome.html>.

222. Zacharisen MC, Kelly KJ. Allergic and infectious pediatric sinusitis. *Pediatr Ann* 1998; 27:759-66.

223. Zettler EW. Diagnóstico molecular e epidemiologia da resistência antimicrobiana do *Streptococcus pneumoniae* através da reação em cadeia da polimerase (PCR) [Tese]. Porto Alegre, RS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2000.

224. Zhan YS, Huang XK, Liu H, Lu JT, Wen B. Bacteriological analysis of chronic sinusitis in school-age children (36 cases report)[abstract] *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2000; 14:407-8.

**ANEXO**

*ANEXO*

Protocolo

Microbiologia do Meato Médio em Pacientes Pediátricos com rinossinusite  
Crônica

Data da avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data da coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data da Coleta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Dados de Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ nº: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo: 1- M 2

Dados de Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_ nº: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sexo: 1- M 2 – F ثف

Cor: 1 – Br 2 – N 3 – M ثف

Sintomas: 1

Sintomas: 1 – sim 2 – não

1 – Obstrução nasal ثف

2 – Secreção nasal ثف

*ANEXO*

3 – Tosse ثفا

4 – Secreção pós-nasal ثفا

5 – Irritação na garganta ثفا

6 – Fadiga ثفا

7 – Pressão facial ثفا

8 – Dor facial ثفا

9 – Alteração no olfato ثفا

Duração dos Sintomas: ثفا

1 – 0 – 3 meses

2 – 3m – 6 meses

3 – 6m – 1 ano

4 – 2 – 3 anos

5 – 4 – 5 anos

6 – 6 – 7 anos

7 – mais de 8 anos

Endoscopia Nasal:

1 – Presença de secreção nasal: 1 – sim 2 – não ثفا

*ANEXO*

2 – Coloração: 1 – esbranquiçada      2 – amarelada      3 – esverdeada ف

3 – Pólipos: 1 – sim      2 – não

4 – Desvio de septo: 1 – sim      2 – não

Antecedentes:      ف      ف      ف

1 – Asma

2 – Rinite alérgica

3 – Imunodeficiência

4 - Transplante

Tomografia computadorizada: ف

1-Unilateral

2-Etmoidal bilateral + 1 seio

3-Etmoidal bilateral + 2 ou mais

4-Pansinusite ou polipose nasal difusa

Amostras:

Exame bacterioscópico:

*ANEXO*

Contagem semi quantitativa de leucócitos:

Meato médio:            ف

1 – ausência

2 - raros

3 - alguns

4 - numerosos

Cultura:

Meato médio:

1 – Aeróbios:            فف

2 – Anaeróbios:        فف

3 – Micológico direto: فف

4 – Micológico cultural: فف

Consentimento Pós-Informado

Estudo: Microbiologia do Meato Médio em Crianças com  
Rinossinusite Crônica

Descrição do estudo e objetivos:

Você está sendo convidado a participar de um estudo clínico que visa  
determinar a microbiologia do meato médio por meio de secreções aspiradas

## *ANEXO*

da cavidade nasal sob visão endoscópica e analisar a sensibilidade aos antimicrobianos.

Procedimentos: A coleta de secreção do nariz será por endoscopia nasal, que é um exame realizado de rotina em consultório médico sob anestesia tópica da mucosa nasal. A coleta do material não acarretará sensação dolorosa ou prolongamento do tempo do exame. A tomografia computadorizada mostrará a extensão da doença rinossinusal e será realizada no Moinhos Centro de Diagnósticos sem o uso de contraste intravenoso.

As amostras serão analisadas no Laboratório Weinmann, onde serão cultivadas para germes aeróbios, anaeróbicos e fungos. Serão efetuados testes de sensibilidade para os principais antimicrobianos.

Participação e interrupção: Sua participação neste estudo é voluntária, sendo assim você pode se recusar a participar. Caso venha aceitar esse convite, você pode mudar de idéia a qualquer instante sem sofrer penalidades ou perda dos benefícios a que tem direito, e seus cuidados médicos futuros não serão afetados.

Benefícios, riscos e confidencialidade: Caso aceite participar desse estudo, você será beneficiado com a identificação dos microrganismos causadores da sua infecção dos seios para nasais e o conhecimento da sensibilidade aos principais antimicrobianos. Os exames endoscópicos e tomográficos não causam qualquer efeito colateral ou risco para sua saúde. Sua identidade será mantida confidencial.

Declaro que as informações acima me foram transmitidas e concordo em participar do estudo:

Nome do paciente:



*ANEXO*

---

Assinatura do paciente ou responsável:

---

Assinatura do pesquisador:

---

Local e data:

---