

Rinossinusite Crônica em Pediatria: Inflamação da Mucosa e não uma Infecção Bacteriana?

Julie L. Wei

Prefácio

Um capítulo excelente que resume o diagnóstico diferencial, os tratamentos medicamentosos e cirúrgicos sobre a “Rinossinusite pediátrica, aguda e crônica: uma perspectiva do especialista” escrito pelos Dr. Scott Manning e Dr. Luiz Bellizia Neto poderá ser encontrado no X Manual de Otorrinopediatria da IAPO. O capítulo agora aqui escrito é para sugerir um caminho alternativo no tratamento da rinossinusite crônica em crianças relativamente saudáveis. Estas crianças não são as portadoras de fibrose cística, imunodeficiências, hipersensibilidade pela aspirina ou polipose nasal importante. A abordagem aqui sugerida para tratar pacientes pediátricos com o diagnóstico de rinossinusite crônica, usando irrigações nasais como único tratamento inicial e primário, tem como base a experiência clínica com tratamento pleno de sucesso em mais de 200 crianças, bem como os resultados de pesquisa da mesma autora.¹

Introdução

A rinossinusite aguda (RSA) e a rinossinusite crônica (RSC) são problemas clínicos com morbidade significativa, afetando a qualidade de vida tanto da população adulta, quanto da pediátrica. De 1985 a 1992 a sinusite foi o quinto diagnóstico mais comum para o qual foram prescritos antibióticos, e o número de RSC em 1994 foi estimado em 35 milhões de casos.² Em conjunto com as infecções de vias aéreas superiores (IVAS), a rinossinusite e a rinite alérgica estão entre razões mais comuns citadas para o absenteísmo do trabalho e necessidade de consultas médicas.² Os custos diretos para o tratamento clínico da sinusite isoladamente são estimados em US\$2.4 bilhões por ano, sendo relatado que acomete 15% da população.² Na população pediátrica, a rinossinusite é uma preocupação comum pois frequentemente resulta em um uso excessivo de antimicrobianos. Em geral as crianças apresentam uma média estimada de 6-8 IVAS por ano, geralmente viral, e estima-se que somente 13 % resultam em uma sinusite verdadeira. A sinusite aguda ou a crônica, verdadeira, caso não for adequadamente tratada poderá resultar na presença de sinais e sintomas durante um longo período de tempo, incluindo obstrução/congestão nasal, rinorréia persistente mucopurulenta tosse diurna e noturna, cefaléia, fadiga diurna, e até mesmo exacerbações de uma asma de base, pouco controlada.

A maioria dos estudos feitos para avaliar tratamentos clínicos e cirúrgicos para a RSC é realizada em pacientes adultos. Muitos deles avaliam a eficácia da irrigação nasal para aliviar os sintomas nasossinusais.³⁻⁷ A RSA e a RSC podem afetar negativamente a qualidade de vida das crianças e de quem toma conta das mesmas, em virtude dos dias de ausência escolar e visitas frequentes aos médicos. Os vários esquemas de terapia com antibióticos sistêmicos orais e todos os efeitos

colaterais negativos associados a eles não afeta somente a qualidade de vida, mas também têm custo elevado e resultam no desenvolvimento de microorganismos resistentes. A irrigação intranasal salina é pouco utilizada na população pediátrica, e a maioria devido à presunção de que as crianças não irão cooperar ou tolerar o ato da irrigação. Nas crianças, a irrigação nasal é na maioria das vezes prescrita pelos cirurgiões como um tratamento adjunto temporário, após a cirurgia sinusal funcional endoscópica (*functional endoscopic sinus surgery* - FESS). As crianças saudáveis podem desenvolver inflamação crônica das cavidades sinusais devido a alteração do *clearance* mucociliar após uma IVAS ou numa rinite alérgica. Caso a inflamação aguda, a congestão nasal e a obstrução da via aérea não se resolvam dentro de um tempo esperado de 1-2 semanas após uma IVAS viral, a criança poderá desenvolver sintomas prolongados de congestão nasal, com ou sem a presença de outros sintomas.

No decorrer da década passada, a autora fez muitas observações sobre as similaridades observadas em crianças saudáveis que se apresentaram ao otorrinopediatra com sintomas de tosse crônica, congestão nasal, sendo que outros médicos ou até mesmo os pais as rotularam como portadoras de “infecção sinusal” crônica. Em decorrência do dilema diagnóstico, da observação para o uso de antibióticos excessivos sem sucesso, e das observações da correlação consistente entre os achados de tomografia computadorizada (TC) e os sintomas dos pacientes antes e depois da irrigação nasal, a autora conduziu um estudo prospectivo de caráter clínico, estudando estes pacientes para comprovar a eficácia da irrigação nasal salina no tratamento da RSC pediátrica. Este capítulo espera aumentar a acurácia diagnóstica da RSC e a utilização da irrigação salina nasal nas crianças, e subsequentemente diminuir as intervenções desnecessárias tanto medicamentosas quanto cirúrgicas.

Irrigação intranasal salina

As irrigações salinas intranasais têm sido recomendadas pelos otorrinolaringologistas como uma terapia adjunta, pois os tratamentos tanto medicamentosos quanto a cirurgia não têm um sucesso universal. A irrigação salina nasal é barata e, geralmente, é bem tolerada com quase nada de efeitos colaterais ou mesmo riscos associados. Dados rigorosos para avaliar a eficácia da irrigação salina intranasal começaram a se tornar mais evidentes a partir da década passada, com a maioria dos estudos demonstrando uma melhora muito nítida na qualidade de vida do paciente, avaliada através de vários instrumentos de estudo ou mesmo de resultados obtidos através de pesquisas de acompanhamento.³⁻⁷

Assim como qualquer intervenção para doenças crônicas ou agudas, as medidas objetivas e subjetivas de intervenção para avaliar o resultado final são importantes. A eficácia objetiva do tratamento da rinosinusite poderá ser determinada usando-se o sistema de escore Lund-McKay para avaliar as TC.⁸ As avaliações subjetivas da qualidade de vida para qualquer doença crônica poderão ser determinadas usando um instrumento validado com medida confiável do *Health-related Quality of Life* (HRQoL), e a pesquisa de qualidade de vida Sinonasal (SN-5 *Quality of Life survey*).⁹

Eficácia da irrigação salina intranasal na criança

Nosso estudo clínico foi do tipo prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança da irrigação intranasal, comparando a solução salina *versus* a solução salina acrescida da gentamicina e foi concebido com base em uma série de sucessos consecutivos, mas não controlados, da autora para tratar crianças com alterações comprovadas na TC e espessamento de mucosa sinusal circunferencial. Ambas as medidas objetivas e subjetivas foram obtidas antes e após seis semanas de uma irrigação por dia para acessar a verdadeira eficácia da irrigação nasal na criança. O achado chave do nosso estudo foi que a irrigação nasal uma vez ao dia com solução salina isoladamente ou solução salina acrescida da gentamicina foram igualmente eficazes e seguras no tratamento da RSC na faixa etária pediátrica. Nós encontramos que o benefício máximo do tratamento da irrigação intranasal, uma vez ao dia com qualquer uma das duas soluções, foi obtido após três semanas consecutivas da irrigação diária, sendo o sucesso do tratamento demonstrado tanto com a pesquisa SN-5 QoL bem como com a TC pós-irrigação. Embora melhoras adicionais fossem percebidas após três semanas mais de irrigação em um total de seis semanas, as diferenças nas melhoras após seis semanas comparadas com as três semanas não foram estatisticamente significantes, quando medidas pelo sistema de pesquisa SN-5 QoL. Para evitar uma exposição desnecessária de radiação, a imagem da TC não foi repetida após três semanas de irrigação diária, uma vez ao dia, na metade da duração do estudo, mas somente após o período final do estudo, com seis semanas. As melhoras subjetivas e objetivas relatadas têm como base a irrigação intranasal como sendo a única intervenção que aconteceu durante o período do estudo.

Este é o primeiro estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia do tratamento não cirúrgico da RSC em pediatria com base tanto no desempenho subjetivo como no objetivo. Com base nos nossos resultados, adicionar o que é considerada uma dose muito baixa de gentamicina na solução salina, não pareceu resultar em um benefício adicional aferido pela pesquisa SN-5 QoL e pelo estudo de imagem. Entretanto, devido ao pequeno tamanho da amostra, não nos foi possível detectar mesmo uma pequena diferença entre os dois grupos. Com base nos resultados deste estudo, a autora interrompeu e parou de usar a gentamicina na solução salina, para a irrigação intranasal, a partir 2009, mas recomenda usar somente a solução salina isotônica. Outro acréscimo positivo ao resultado do trabalho foi de que, quando as crianças que ainda não haviam sido submetidas à cirurgia endoscópica sinusal funcional (FESS), muito pouca solução para irrigação pode alcançar cada cavidade sinusal através do seu óstio natural minúsculo.

Para determinar se a irrigação intranasal resultou em melhora objetiva nos achados da TC antes e após tratamento, as TC de cada paciente foram feitas e analisadas pelo radiologista, usando a escala de escore Lund-McKay. Os escores de TC foram documentados para cada cavidade sinusal e para cada modalidade de complexo osteomeatal (COM) de cada lado. As imagens da TC foram analisadas e revistas em ordem aleatória, e sem a identificação do paciente. O radiologista ficou “cego” para qual TC foi pré-tratamento e a qual braço do estudo o paciente

pertencia (salina isoladamente ou salina/gentamicina). A investigadora principal não estava envolvida na avaliação dos escores das TC ¹.

Para determinar se a irrigação intranasal resultou em melhora subjetiva da RSC, cada criança teve um total de três pesquisas de qualidade de vida (inquérito SN-5 QoL), completados durante o estudo por seu médico de atenção primária. O primeiro SN-5 foi completado antes do início da irrigação, o segundo foi feito pelo telefone no meio do tratamento (após três semanas) e finalmente a pesquisa foi feita novamente ao final do tratamento, na visita de seguimento, após terem recebido uma irrigação intranasal por dia, por seis semanas.

Espessamento de mucosa sinusal na tomografia computadorizada

Apesar do espessamento evidente e significativo de mucosa das cavidades paranasais no nosso estudo, somente 50% do grupo que recebeu a solução salina isoladamente e 75% do grupo salina/gentamicina apresentavam rinorréia. De longe, o sintoma que mais incomodou foi a congestão nasal, relatada em 100% dos pacientes do grupo com solução salina e em 95% do grupo salina/gentamicina. Em outras crianças saudáveis, em idade escolar que foram encaminhadas à autora (JLW) para serem avaliadas para “sinusite crônica”, os pais e os pacientes raramente relataram rinorréia mucopurulenta. De fato, apesar de relatos de congestão nasal prolongada e constante, muitas vezes durante meses ou anos, sem relação com a estação do ano, comumente “nada vem para fora” quando a criança assua o nariz. Um fato interessante foi o autor ter observado finas colunas de muco viscoso entre a concha nasal inferior (corneto nasal inferior) e o septo. Para verificar o significado destes achados ao exame físico e se eles estarão correlacionados com os achados da TC há necessidade de mais estudos de investigação. De cada paciente no nosso estudo foi obtido uma TC confirmando os achados de espessamento de mucosa que serviu de evidência objetiva da fisiologia imperfeita. Quase sempre um ou os dois COM estavam opacificados e, de novo, o espessamento de mucosa da cavidade sinusal maxilar foi circunferencial, indicativo de espessamento de mucosa e **NÃO** de nível hidro-aéreo ou presença de secreção ou pús. Isto é um achado importante, uma vez que os otorrinolaringologistas de maneira típica não removem a mucosa edematosa e espessada, mas sim, antes de tudo, o objetivo da cirurgia é restaurar a patência (abertura) do COM, permitindo a reversão das alterações inflamatórias e melhorar o *clearance* mucociliar natural. **Isto é importante de ser reconhecido, em especial pelos médicos não especialistas em otorrinolaringologia, que poderão não diferenciar na TC os achados de rinosinusite aguda da crônica, e muitas vezes prescreverem antibióticos sistêmicos por períodos prolongados se houver qualquer sinal de opacificação.** Os relatórios dos radiologistas muitas vezes indicam que o paciente é portador de uma “pansinusite” ou “rinosinusite crônica”, especificando ou não o grau de espessamento de mucosa, por exemplo, 2 mm ou 4 mm de espessamento de mucosa sinusal.

Dilema e história da rinosinusite “crônica” como uma infecção bacteriana

Há muitos debates com relação à definição do termo “sinusite”. “Infecção da cavidade sinusal” como diz o termo envolve a crença de que a fisiopatologia da doença envolve uma infecção, na qual ambos os grupos de pessoas, médicas e leigas, associam com a aceitação de que a “infecção” é causada por microorganismos

bacterianos e por isto seria lógico tratar com antibióticos para erradicar o microorganismo causador. De fato, o termo “sinusite”, não tem um significado muito claro, a não ser que venha acompanhado de outro descritivo como “aguda”, “subaguda”, “crônica”, e recentemente “fúngica”, e “alergia fúngica”, termos estes que nos dão uma descrição mais ampliada sobre a duração dos sintomas, bem como de suas potenciais etiologias. Estes tipos variados de doença do “sinus” mostra que existem de fato variações nos processos da patologia que irão requerer tratamentos específicos, direcionados para a patologia de base que é a inflamação. Para os médicos e outros provedores de saúde se o termo “sinusite” for aceito como sinônimo de “infecção”, portanto existe uma lógica ou uma tendência natural para a prescrição de antibióticos orais, em particular, se alguém atribuir os sintomas a uma infecção bacteriana. Para os pacientes também existe uma percepção errônea de uma infecção bacteriana que necessitaria de uma prescrição de antibióticos, uma vez que já chegaram à conclusão que sem o antibiótico o quadro não irá se resolver. Um dos problemas significativos criado por este paradigma é que se os sintomas não desaparecem dentro de sete ou 10 dias com um esquema de antibióticos por via oral, a conclusão para este “cenário” tanto pelo provedor de saúde, quanto pelo paciente, é que a “infecção” deve ser muito forte, intensa, precisando de algo mais “forte”, pois este último remédio foi “fraco”, e então a conclusão “lógica” seria de uma segunda receita de um antibiótico de maior espectro, mais “forte”.

Na experiência clínica da autora, crianças saudáveis, que são encaminhadas ao otorrinopediatra para avaliação de infecções sinusais “crônicas” ou ‘recorrentes’ já receberam múltiplos esquemas de antibióticos por via oral, muitos deles por 14-21 dias cada um. No nosso estudo clínico aqui apresentado, foi perguntado aos pais e aos cuidadores se os mesmos se lembravam de quantos esquemas de antibióticos suas crianças haviam recebido nos últimos seis a 12 meses, antes da consulta ao otorrino pediatra. A maioria teve dificuldade de dar uma resposta precisa, dentro de um período de 12 meses, mas 14/19 no grupo que recebeu somente irrigação salina e 17/21 no grupo da irrigação salina/gentamicina relataram ter completado pelo menos nove esquemas de antibioticoterapia nos últimos seis meses. Apesar da dificuldade para relatar o número exato de dias que consumiram os antibióticos, uma vez que um esquema de antimicrobiano inclui até 21 dias da terapia, sempre prescritas por seus médicos de atenção primária ou um alergista, estas crianças consomem maior quantidade de antibióticos sistêmicos do que os pais ou cuidadores desejariam. Foi muito comum para os pais e cuidadores relatar que enquanto as crianças estavam recebendo os antibióticos os sintomas melhoraram, mas nunca se resolveram de forma completa e, uma vez que os antibióticos são interrompidos, os sintomas retornam rapidamente, dentro de poucos dias. A correlação de tal relato com a carga bacteriana real na nasofaringe ou na cavidade nasal está além do escopo do nosso estudo, porém outros estudos demonstraram que a colonização da nasofaringe está significativamente alterada, devido à pressão seletiva dos antibióticos. A média da duração dos sintomas foi acima de dois meses, com desvio padrão de 10 semanas para ambos os grupos, refletindo a cronicidade desta doença, sendo refratária ao tratamento clínico de rotina, incluindo antibióticos, anti-histamínicos, descongestionantes de venda

livre, sem prescrição médica (OTC - *over the counter*), e até os anti-leucotrienos, com quase 50% dos pacientes de ambos nossos grupos do estudo, recebendo estas medicações, quando foram introduzidos no nosso grupo de pesquisa e estudo.

Atopia de base e alergia como fatores predisponentes para a RSC pediátrica

Na experiência clínica do autor, bem como nos achados clínicos, as crianças que se apresentam com história crônica de congestão nasal, tosse e história de um diagnóstico prévio de “sinusite crônica” têm uma probabilidade muito alta de terem, de base, alergias a múltiplos aero-alérgenos comprovados pelo teste cutâneo. De fato, 72,5% (29/40) dos nossos pacientes do estudo tiveram o teste cutâneo com comprovação para alergias, com alta prevalência de alergia a pólen e a mofo. Mais de 50% dos pacientes no nosso estudo também tiveram história de asma comprovada por provocação com broncodilatador, nos testes de função pulmonar, e requereram medicações para a abordagem da sua asma. Como seria esperada, a maioria destes pacientes com asma não estavam bem controlados, mas melhoraram de maneira significativa após o tratamento, com reversão do espessamento de mucosa sinusal visto na TC. Estudos e pesquisas clínicas apoiam a teoria de que o reflexo sinusopulmonar estimula o arco neural, que envolve fatores celulares, humorais, e imunológicos que têm um papel crucial para perpetuar a hiperresponsividade brônquica.¹⁰

Conceitos atuais para a compreensão da “Sinusite” como uma doença inflamatória

“Parece que a palavra “sinusite” tornou-se sinônimo de ‘infecção’”, ao invés de ser compreendida como um estado inflamatório com possibilidade de infecção aguda secundária. Até que esta distinção seja feita, os pacientes continuarão a esperar o tratamento com antibióticos, uma vez que seus sintomas podem estar sendo causados por uma infecção aguda bacteriana. É igualmente um desafio, o médico otorrinolaringologista ter a necessidade constante de explicar aos seus pacientes que existem outras causas de congestão nasal, rinorréia, tosse crônica, e outros sintomas de doenças de vias aéreas que não são simplesmente um reflexo de doença bacteriana aguda e ativa. Naclerio *et al* revisaram com detalhes excelentes a fisiopatologia da congestão nasal, e concluíram que existe uma grande variedade de agentes biologicamente ativos (por exemplo, histamina, fator- α de necrose tumoral, interleucinas, moléculas de adesão celular) e vários tipos de células que contribuem para a inflamação.¹¹ A inflamação é o fator de base para os sintomas clínicos tanto faz se o processo for iniciado por uma infecção viral, rinite alérgica ou não alérgica, ou rinosinusite crônica. Em alguns casos os sintomas são mediados por ações de vias neurológicas distintas, tais como vasomotor, idiopática, ou rinite “irritativa” que podem ser resultantes de uma sensibilidade aumentada das fibras aferentes para produzir estímulos irritativos.¹⁰ Todos os fatores anteriormente mencionados irão se manifestar com uma dilatação venosa, aumento da secreção nasal, e edema tecidual, levando à diminuição ou alteração do fluxo aéreo nasal e à sensação de obstrução do nariz.

As pesquisas recentes relatam a presença de biofilme na mucosa sinusal e nasal, e seu papel potencial na fisiopatologia da RSC e na inflamação. Smith e Buchinsky realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre os avanços no

tratamento do biofilme nas doenças do ouvido, nariz e garganta, e relataram que a antibioticoterapia é relativamente ineficaz contra eles, e que são necessárias doses muito mais elevadas do que as usuais para reduzir a presença do biofilme.¹² Eles sugerem que o tratamento clínico deve estar voltado para outras modalidades terapêuticas que reduzem, rompem e erradicam os biofilmes no ouvido, nariz e garganta.¹² Psaltis *et al* relataram que as deficiências genéticas, de transcrição ou de translocação na síntese da lactoferrina podem reduzir o nível funcional do peptídeo, que funciona como um antimicrobiano e contra a formação do biofilme, nas secreções nasais dos pacientes com RSC¹³. Isto pode predispor determinados indivíduos à colonização bacteriana, ao desenvolvimento de biofilmes e a uma doença sinusal muito refratária. As cavidades paranasais parecem não ser realmente “estéreis”, quando o tecido da mucosa é avaliado por meio da reação da polimerase em cadeia, e mesmo as cavidades sinusais saudáveis podem estar colonizadas por bactérias. A inflamação que resulta de várias etiologias, os eosinófilos, e uma lista complexa de mediadores inflamatórios, como as interleucinas e as citocinas, sem dúvida levam à congestão venosa, comprometimento temporário do *clearance* mucociliar, da mecânica do fluxo aéreo e da fisiologia nasal, todos eles resultando em rinorréia e congestão.

Aderência ao uso da irrigação intranasal na criança

Para determinar a aderência e a segurança da irrigação intranasal, aos cuidadores primários da criança (em geral os pais) receberam uma folha de calendário e foi solicitado que marcassem, documentando a aderência se a criança fez uma vez ao dia, todos os dias durante as seis semanas do período do estudo¹. Aos cuidadores também foi solicitado que escrevessem todo e qualquer efeito colateral associado com a irrigação intranasal. As pessoas também envolvidas no estudo (enfermeiras) telefonaram aos cuidadores das crianças pelo menos uma vez na semana para verificar eventos colaterais ou até mesmo eventuais problemas com a aderência. A aderência foi extremamente alta, tendo quase 90% das crianças completado o estudo. Dentre os 42 dias de possibilidade de irrigação diária (uma vez ao dia), em um regime de seis semanas do estudo, do período de tratamento, nenhum dos pais/cuidadores relataram deixar de ser feita a irrigação por mais de cinco dias, e mais de 50% relataram completar **TODOS** os 42 dias. As razões mais comuns citadas para não serem feitas ou terem perdido os dias de irrigação foram viagens para longe de casa, evitando, assim, o inconveniente de viajar com a garrafinha (*pediatric irrigation squeeze bottle*) para colocar a solução da irrigação. É da opinião da investigadora, que o alto grau da aderência ao tratamento com este regime terapêutico reflete não somente a facilidade do seu uso, mas mais importante, o desejo dos pais/cuidadores de dar uma alternativa melhor ou uma tentativa para evitar um tratamento cirúrgico na criança. Durante a consulta, ao obter-se o consentimento informado, foi dito aos pais/cuidadores que a irrigação poderia ou não resolver os sintomas crônicos da criança, e que a cirurgia seria uma possibilidade, caso o tratamento com a irrigação não desse certo. Além disto, a investigadora enfatizou o valor imenso da criança e da família aprender esta modalidade de tratamento barato, eficaz e não invasivo, para um uso futuro como uma base necessária para tratar exacerbações de infecções ou processos alérgicos das vias

aéreas. As famílias ficaram aliviadas em ter um método de tratamento alternativo que poderá eliminar visitas/consultas múltiplas aos médicos, bem como o uso de antibióticos sistêmicos orais. A terapia de irrigação intranasal irá reduzir a morbidade impactando diretamente na diminuição dos gastos com os cuidados à saúde, decorrentes desta doença.

As crianças pequenas, na idade pré-escolar, tornaram-se aptas a realizar e tolerar a irrigação nasal, e os pais relataram que, após a primeira semana de irrigação intranasal diária, as crianças procederam com a mesma, de maneira independente. De fato, os pais muitas vezes relataram que as crianças preferiram realizar elas mesmas a irrigação, pois tinham um controle melhor da rapidez que a solução para irrigação saía da garrafinha plástica compressível (*pediatric irrigation squeeze bottle*). Os depoimentos incluíram uma criança que declarou ter ganho novamente a capacidade do olfato, após uma semana de irrigação intranasal, e muitas crianças que comentaram com seus pais como ganharam novamente a capacidade de respirar livremente pelo nariz.

Comparando os desempenhos dos pacientes, com as irrigações intranasais usando a solução salina versus a solução salina com a gentamicina

A média de idade dos pacientes no nosso estudo foi de aproximadamente 7,5 anos no grupo da solução intranasal salina pura e de 8,5 anos no grupo que usou a salina acrescida da gentamicina. A única diferença entre os grupos foi de mais crianças do sexo masculino no grupo que recebeu a solução salina pura (84%) comparada com o outro grupo da solução salina / gentamicina (43%; $p=0,007$). Aproximadamente metade dos pacientes do estudo foi referida por alergistas especializados em asma/ alergia geral, e 40% foram enviadas por pediatras (**Tabela 1**). A história e os sintomas que apresentaram são mostrados na **Tabela 2**, e a congestão, a tosse e a obstrução nasal foram os três sintomas mais frequentes. Não houve diferenças entre os dois grupos com respeito a todos os sintomas relatados, o número de esquemas de antibióticos que as crianças receberam nos últimos seis ou 12 meses, duração dos sintomas, e história de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) com necessidade de tratamento medicamentoso. A história de alergia/atopia é mostrada na **Tabela 3**. Mais de 50% dos pacientes foi submetido a testes para alergia (78,9% do grupo solução salina isoladamente, 66,7% grupo salina/gentamicina), e não houve diferença com respeito a testes positivos para mofo, árvores, pólenes, e animais, em ambos os grupos. Aproximadamente 58% do grupo que recebeu só a solução salina e 48% do grupo da salina/gentamicina tiveram asma diagnosticada e devidamente tratada. A **Tabela 4** resume todas as medicações usadas antes das visitas ao médico otorrinolaringologista e não houve diferenças entre os dois grupos. Mais de 80% relataram usar corticóide nasal em *spray*, e 57% dos pacientes em ambos os grupos receberam antihistamínicos. Aproximadamente um terço dos pacientes em ambos os grupos receberam corticóide por via oral nos últimos seis meses para o controle de asma grave. Quase 50% dos pacientes do grupo que recebeu só a solução salina e 57% dos pacientes do grupo salina/gentamicina estavam recebendo o montelukast (anti-leucotrieno).

Tabela I. Características de base

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	Valor de p
Idade	8,53 ± 3,79 anos	7,68 ± 2,38 anos	0,76
Sexo			
M	16 (84 %)	9 (43 %)	0,007*
F	3 (16 %)	12 (57 %)	
Raça			
Branco	18 (95 %)	17 (81 %)	0,345
Afroamericano	0	1 (5 %)	
Asiático	0	1 (5 %)	
Outros	1 (5%)	2 (9 %)	
Encaminhados por			
Asma/alergia	10 (53 %)	10 (50 %)	1,00
Pediatra	8 (42 %)	8 (40 %)	
O próprio	1 (5 %)	1 (5 %)	
Outro	0	1 (5%)	

Escores da TC antes e após o tratamento

As imagens da TC foram avaliadas usando o sistema de estadiamento Lund-Mackay (*Lund-Mackay Staging System*). Após seis semanas de uma irrigação diária, ambos os grupos demonstraram uma redução estatisticamente significativa nos escores da TC para cada cavidade sinusal, e diminuição do escore total para cada lado. Não houve diferenças observadas entre os dois grupos de tratamento, com exceção para a cavidade sinusal frontal direita ($p=0,04$).

Segurança da irrigação intranasal

Nossa pesquisa clínica mediu o produto de distorção acústica (DPOAE) em todos os pacientes antes e após a irrigação, primariamente para assegurar que não havia evidências para a ototoxicidade nas crianças irrigadas com solução salina acrescida da gentamicina. Não foi encontrada nenhuma alteração na DPOAE em todo o grupo estudado.

A irrigação nasal foi muito bem tolerada por todos os pacientes e entre os poucos efeitos colaterais relatados, foram mencionadas a otalgia, a otite média aguda (provavelmente resultante de um refluxo da solução de irrigação para a orelha média, causando dor/desconforto), epistaxe, tosse, e intoxicação por hera venenosa, não relacionada ao estudo.

Como as crianças podem aprender a realizar a irrigação salina intranasal

A autora recomenda usar o *kit* da NeilMed® (*NeilMed Sinus Irrigation Kit*®) que já vem preparado em pacotes com solução tamponada com fosfato de sódio, bem como a garrafinha de plástico passível de ser comprimida lateralmente para

uso pediátrico para irrigação nasal (*pediatric irrigation squeeze bottle*) com 4oz de capacidade, também da NeilMed®. Em geral, as crianças, tão pequenas como as de até quatro anos podem ser ensinadas para como proceder para realizar por si mesmas a irrigação nasal. É muito importante que a criança tenha o controle de poder comprimir lateralmente a garrafinha e não seja o adulto que esteja fazendo a irrigação, para diminuir a ansiedade da criança e para que ela tenha o controle total da força exercida na irrigação.

Tabela 2. Apresentação dos sintomas e da história

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	Valor de p
Congestão	19 (100 %)	20 (95 %)	1,0
Tosse	12 (63 %)	20 (90 %)	0,06
Obstrução nasal	16 (84,2 %)	15 (71,4 %)	0,33
Rinorréia	10 (52,6 %)	16 (76,2 %)	0,12
Fadiga	8 (42,1 %)	10 (47,6 %)	0,73
Cefaléia	12 (63,2 %)	10 (47,6%)	0,32
Número de esquemas de antibioticoterapia completados nos últimos 12 meses	Salina (n = 3) 4 ± 1,73	Gentamicina (n = 7) 5,29 (± 2,0)	0,36
Número de esquemas de antibioticoterapia completados nos últimos 6 meses	Salina (n = 14) 9,1 ± 18,5)	Gentamicina (n = 17) 3,3 ± 0,92	0,10
Duração de qualquer um dos sintomas ou da combinação de todos eles	Salina (n = 9) 8,7 ± 10,3 semanas	Gentamicina (n = 8) 9,3 ± 10,3 semanas	0,85
DRGE	8 (44,4 %)	9 (45 %)	0,97

DRGE: Doença do refluxo gastroesofágico

É especialmente útil para as crianças na idade pré-escolar que, desde o início, os pais permitam que a criança brinque com a garrafinha durante o banho, fazendo a criança ficar confiante da natureza não ameaçadora da mesma, ficando confortável com seu uso e manipulação. Quando começar a irrigação, os pais deverão ser encorajados a ficar próximo da criança, fazer com que ela se incline na pia com o pescoço fletido e o queixo em posição inferior. Os pais podem então contar “1, 2, 3, 4, 5...” até que a solução salina saia pela narina do outro lado. A criança deve repetir o procedimento do outro lado.

Tabela 3. História de atopia

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	Valor de <i>p</i>
História com testes positivos para alergia	15 (78,9 %)	14 (66,7 %)	0,75
Mofo	6 (51,6 %)	8 (38,1 %)	0,67
Árvores	5 (26,3 %)	7 (33,3 %)	0,63
Polem	5 (26,3 %)	8 (38,1 %)	0,43
Animais	6 (31,6 %)	6 (28,6 %)	0,84
Asma	11 (57,9 %)	10 (47,6 %)	0,52

Tabela 4. Medicações usadas

	Salina (n = 19)	Gentamicina (n=21)	Valor de <i>p</i>
Corticóide nasal em <i>spray</i>	15 (79 %)	18 (85,7 %)	0,69
Antihistamínicos via oral	11 (57,9 %)	12 (57,1 %)	0,96
Oximetazolina <i>spray</i> nasal	0 (0%)	3 (14,3 %)	0,23
Descongestionantes via oral	3 (15,8 %)	2 (9,5 %)	0,65
Corticóides via oral	5 (26,3 %)	7 (33,3 %)	0,63
Montelukast (anti-leucotrieno)	9 (47,4 %)	12 (57,1 %)	0,54

Observações sobre a irrigação com solução salina intranasal nas crianças

Quase todos os pais ou os cuidadores relataram o que comentamos a seguir. Nos primeiros 4-5 dias, não houve muco, secreção ou mesmo uma “rolha” de secreção que a criança tenha assuado pelo nariz após a irrigação feita uma vez ao dia. Entretanto, após os dias cinco ou seis de uso diário consecutivo, eles notaram que sua criança começou a expelir muito material pelo nariz. Isto é muito bem-vindo, pois psicologicamente reafirma a criança que tudo que esteja “preso” na sua cabeça, agora começa a sair, continuando por mais 1-2 semanas. Clinicamente, as crianças relatam uma melhora acentuada na respiração nasal após o uso diário de irrigações por algumas semanas, bem como da melhor percepção do olfato, diminuição da cefaléia, melhora do sono e diminuição da tosse.

Discussão

Este estudo clínico foi concebido e desenvolvido após o investigador principal notar em pacientes consecutivos um sucesso clínico constante, mas não controlado, após o uso de irrigação intranasal com gentamicina na concentração de 80mg/1000mL. Esta concentração foi escolhida com base na experiência prévia do investigador durante seu treinamento de residência tendo sido usado em pacientes adultos após a cirurgia endoscópica sinusal. Nestes pacientes foram feitas TC após seis semanas de irrigação diária (uma vez ao dia), e a TC mostrou diminuição no espessamento de mucosa e da opacificação sinusal o que estava associado com relatos de resolução clínica de sintomas que estavam sempre presentes como tosse,

congestão nasal intensa e cefaléia. Apesar de uma série de tratamentos bem sucedidos com a irrigação com gentamicina, o propósito deste estudo em particular foi determinar de maneira definitiva se é o volume da irrigação e a aderência ao uso diário que poderiam ser os fatores mais importantes para reverter os sintomas da RSC nas crianças, ou se adicionando um antibiótico como a gentamicina seria seguro e aumentaria a eficácia. Este estudo também demonstrou que adicionando um antibiótico como a gentamicina na solução de irrigação salina intranasal é seguro, porém não aumenta sua eficácia. Para muitos destes pacientes já havia sido proposta a FESS por outros otorrinolaringologistas, antes de serem envolvidos neste ensaio clínico, porém puderam evitar a cirurgia após completarem seis semanas de irrigações diárias independentemente do grupo para o qual foram randomizados.

Tratamento da rinossinusite pediátrica

Em 1997, Otten publicou um estudo prospectivo, controlado por placebo, que avaliou quatro métodos de tratamentos para a RSC maxilar pediátrica.¹⁴ Neste estudo, 141 crianças com idades entre 3 e 7 anos, que tiveram seu diagnóstico confirmado através da história, do exame físico, e do exame de imagem sinusal positivo foram randomizadas para: 1) gotas nasais de soro fisiológico; 2) gotas nasais com xilometazolina mais 10 dias de amoxicilina; 3) drenagem e irrigação da cavidade sinusal maxilar; 4) o item 2 acrescido do 3. Todas as crianças foram seguidas por um período de seis meses com visitas de seguimento após 2, 6, 12, e 26 semanas do tratamento. O autor relatou que 60% das crianças apresentaram rinite purulenta persistente em cada uma das visitas de seguimento, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os quatro grupos de tratamento. Sem uma explicação adequada o autor concluiu que os sintomas geralmente desaparecem com a idade de sete anos e que a amoxicilina e a drenagem não têm efeito curativo permanente nestas crianças pequenas. O autor postulou a imaturidade do sistema imune local, uma vez que não encontrou uma explicação plausível para os sintomas persistentes.

Uma década mais tarde, é ainda comum encontrar médicos de atenção primária, bem como alergistas, que tratam pacientes sintomáticos com evidência de espessamento de mucosa na TC, com pelo menos 21 dias de antibiótico sistêmico de amplo espectro recomendado para sinusite aguda. Nossos pacientes e os pais relatam, com frequência, que enquanto estão recebendo antibióticos eles sentem uma discreta melhora dos sintomas, porém ao ocorrer a descontinuidade do antibiótico oral, há um quase que imediato (dentro de poucos dias) retorno dos sintomas originais. Isto não é inteiramente surpreendente, uma vez que estudos demonstraram que há uma relação importante entre o biofilme bacteriano e a RSC.^{15,16} Entretanto é amplamente aceito que uma terapia antibiótica sistêmica prolongada está associada com o desenvolvimento de resistência antibiótica bem como o risco de aquisição sistêmica de infecção secundária pelo *Clostridium difficile*.

As recomendações para o tratamento da RSC na população pediátrica são, com frequência, exatamente as mesmas para a RSA, com ênfase frequente para o uso de antibióticos sistêmicos por via oral.^{17,18} Em vez de um curso de tratamento com 10-dias de um antibiótico de amplo espectro, com cobertura adequada para o *Streptococcus pneumoniae* e para o *Haemophilus influenzae*, com frequência

os pacientes recebem prescrição para, pelo menos 14-21 dias de antibiótico oral contínuo e, muitas vezes até por um período de tempo ainda mais prolongado. A RSC pediátrica pode ocorrer como uma complicação após uma IVAS viral grave ou uma exacerbação de uma rinite alérgica, ambas resultando em uma alteração do *clearance* mucociliar. Muitos estudos mostraram que em pacientes com RSC existe uma diminuição significativa do seu *clearance* ciliar nasossinusal.¹⁹ A alteração do *clearance* mucociliar é um problema fisiopatológico de base que leva ao espessamento de mucosa sinusal, com subsequente obstrução do óstio do complexo ostiomeatal (COM), bem como de todos os óstios naturais de todas as cavidades sinusais, hipoxia, e hiperplasia das células globosas da região submucosa, com aumento da produção de muco. Este estudo demonstra primeiro, que a doença atópica é extremamente comum, com quase 80% dos pacientes no grupo que recebeu solução nasal salina e 67% no grupo que recebeu gentamicina, com uma história de teste cutâneo positivo para vários antígenos inalatórios. Quase todos estes pacientes não responderam à terapia medicamentosa e foi recomendado que fizessem a FESS, com base na história de já terem recebido muitos esquemas de antibióticos sistêmicos, bem como terem usado corticóides tópicos nasais e anti-histamínicos nasais e orais.

Melhoras que foram relatadas com base na pesquisa de qualidade de vida pelo inquérito SN-5 QoL e por estudos com TC foram obtidas após o uso estrito de uma só irrigação salina intranasal diária, sem adição de qualquer medicação sistêmica ou de *sprays* intranasais como decongestionantes, anti-histamínicos, e/ou corticóide tópico. Nosso trabalho não teve um grupo controle para estas medicações, uma vez que não são observadas diferenças nas crianças que se apresentam ao médico otorrinolaringologista, pois os pacientes já não responderam a todas as outras terapias medicamentosas tentadas ou pelos seus médicos de atenção primária ou pelos seus alergistas. A maioria dos pacientes e dos pais referiu ser possível descontinuar quase todas as medicações sistêmicas, após o período do estudo, uma vez que ocorreu a resolução da maioria, senão de todos os sintomas nasossinusais os quais foram o motivo para usar outras medicações, de início. Nosso estudo mostra melhora estatisticamente significativa, tanto na qualidade de vida com redução significativa dos sintomas clínicos, bem como nas evidências através da TC de reversão do espessamento mucoso de quase todas as cavidades sinusais. As melhoras em ambos, os escores de Lund-McKay para a TC e no escore de qualidade de vida SN-5 QoL foram estatisticamente significantes em ambos os grupos, quando foi usada a irrigação salina intranasal após três semanas com irrigação diária. As melhoras continuaram a acontecer após um período adicional de mais três semanas de tratamento com irrigação, porém não foram desta vez, com significância estatística, quando comparadas com os escores de Lund-McKay para a TC, e de qualidade de vida SN-5 QoL após as três semanas iniciais de irrigação.

Clearance mucociliar

Muito tem sido relatado não somente sobre a eficácia da irrigação intranasal, comparando o tipo de solução salina (isotônica ou hipertônica), técnicas para fazer a irrigação e sobre como a irrigação atua no *clearance* do sistema mucocilar. Muitos estudos randomizados relataram melhora estatisticamente significativa nos

sintomas e nos escores de medidas para avaliar a qualidade de vida após a irrigação com solução salina seja isotônica, seja hipertônica.³⁻⁷ Um estudo randomizado, realizado com 30 crianças e adolescentes com idades entre 3 a 16 anos relataram que a solução salina hipertônica foi mais eficaz que a solução salina normal no sentido da redução da tosse e do escore de alterações radiológicas, entretanto não mostrou atuação no escore do gotejamento da secreção nasal posterior.²⁰ A irrigação nasal diária usando, tanto a pêra de borracha tipo seringa, quanto a “chaleirinha” (*net pot* típico indiano para as lavagens nasais) ou a massagem diária de reflexologia, foi igualmente eficaz na melhora dos sintomas da RSC em mais de 70% de sujeitos adultos.⁴ De maneira interessante, um estudo mostrou que a irrigação com solução salina hipertônica tamponada melhorou o *clearance* mucociliar em adultos, com base no teste de *clearance* feito com sacarina, enquanto a solução salina normal (isotônica) tamponada não teve o mesmo efeito.²¹

A correlação entre a frequência de batimento ciliar (FBC) e a estrutura do epitélio ciliado na mucosa nasal humana foi estudada de maneira elegante por Joki *et al.*²² Os autores encontraram que a falta de orientação ciliar e a falta de células ciliadas que apareciam à microscopia eletrônica estava correlacionada com a baixa atividade ciliar. Nos casos onde não foi encontrada a secreção sinusal provocada pela sinusite, a FBC foi menor do que nos casos com secreções mucopurulentas. A sinusite com os cílios desorientados, com perda das células ciliadas e perda da secreção mucosa associado com diminuição no FBC, poderá conduzir a um *clearance* mucociliar alterado e para um risco aumentado de uma rinosinusite recorrente ou crônica.²² O transporte nasal mucociliar na RSC em crianças foi estudado por Sakakura *et al.*²³ O valor médio do tempo de trânsito da sacarina no nariz de crianças com RSC foi significativamente menor que nos controles com a mesma idade.²³ Nas crianças com RSC maxilar, submetidas à cirurgia sinusal funcional endoscópica (FESS), quando comparados com crianças do grupo controle, os cílios da mucosa antral foram regenerados de maneira significativa quando comparados com variáveis no pré-operatório e foram demonstradas diferenças também significantes no tempo de trânsito da sacarina no pós-operatório.²⁴ Uma vez que nem todas as crianças que sofrem de RSC irão ser submetidas a FESS, são preferíveis e até mesmo necessários métodos alternativos para restaurar a motilidade e o *clearance* ciliar.

Finalmente, um estudo comparativo que avaliou os três métodos para técnicas de irrigação (*spray* nasal com aplicações medidas, a nebulização com o método do RhinoFlow®, e a ducha nasal com a cabeça posicionada para trás) concluiu que as duchas nasais são mais eficazes para distribuir a solução de irrigação para as cavidades sinusais maxilares e para o recesso frontal, com base na distribuição do colóide sulfúrico marcado com Tecnécio 99m, quando foram avaliados ao exame de imagem da ressonância magnética nuclear.²⁵

Mesmo após completarem sua participação nesta pesquisa clínica, muitos pais relataram que continuaram a usar a irrigação intranasal cada vez que a criança apresentou recorrência dos sintomas. De fato, a investigadora principal deixou bem claro aos pais que as irrigações salinas intrasais, em caráter permanente, não são recomendadas ou até mesmo não são necessárias, a não ser que a

criança não seja imunocompetente. Na experiência da autora, os pais apresentam, muitas vezes, um grau de ansiedade importante devido as suas múltiplas visitas aos médicos, os custos altos dos tratamentos e, sobretudo, na evolução prolongada da doença e dos seus sintomas, que quando ocorre uma melhora significativa, tanto para os pais quanto para os pacientes, pode ser difícil interromper o tratamento que surtiu sucesso. Uma vez que a irrigação salina intranasal diária está geralmente associada com efeitos colaterais mínimos, isto é uma preocupação menor comparada com aos pais que possam estar relutantes em parar as medicações sistêmicas ou os antibióticos.

Sumário

Nas crianças, a tosse prolongada e a congestão nasal, em especial naquelas com testes comprovados para alergias por alérgenos inalatórios, há uma alta incidência de RSC confirmada pelo espessamento da mucosa das cavidades paranasais e obstrução secundária do complexo ostiomeatal (COM). A maioria das crianças que apresentam estes sintomas não tem sintomas agudos sugestivos de infecção bacteriana aguda e, portanto, um ou mais esquemas de antibióticos sistêmicos orais, não irão levar a uma resolução dos sintomas em longo prazo. Nestes pacientes, a irrigação salina intranasal uma vez ao dia é segura e eficaz no tratamento para a RSC definida usando o escore Lund-McKay na TC. Além disto, a irrigação salina intranasal feita usando a garrafinha plástica passível de ser pressionada com os dedos (*Neilmed Sinus Rinse® squeeze bottle*) é bem tolerada em crianças tão jovens quanto as com 4 anos de idade, o que encontramos ser um fator de aderência para esta população de pacientes. Os pais e os cuidadores das crianças relatam uma melhora significativa da qualidade de vida da criança, já com três semanas de uso da irrigação salina intranasal diária. Com base na evidência da aderência e eficácia elevadas da solução salina intranasal, ela deve ser recomendada como uma modalidade de tratamento de primeira linha da rinossinusite na infância, mesmo antes de ser considerada a adenoidectomia (se as adenóides não forem muito hipertrofiadas) ou a cirurgia endoscópica sinusal funcional (FESS).

Referências bibliográficas

1. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, et al. Safety and efficacy of once daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2011; 121: 1989-2000.
2. Hahn b, Lefkowitz D. Annual expenses and sources of payment for health care services. Rockville(MD): Public Health Service, National Expenditure Survey Research Findings 14, Agency for Health Care Policy and Research, 1994. Publication 93-0007.
3. Tomooka LT, Murphy C, Davidson T. Clinical study and literature review of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2000;110:1189-93.
4. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, et al. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:44-8.
5. Bachmann G, Hommel G, Michel O. Effect of irrigation of the nose with isotonic salt solution on adult patients with chronic paranasal sinus disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:537-41.
6. Rabago D, Pasic T, Zgierska A, et al. The efficacy of hypertonic saline nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:3-8.
7. Rabago D, Zgierska A, Mundt M et al. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: A randomized controlled trial. *J of Fam Prac* 2002;51(12)1049-55.

8. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*;1997; 117(3pt2):S35-40.
9. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:17-26.
10. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, et al. Extrathoracic and intrathoracic airway responsiveness in sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;95: 52-59.
11. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. *Int J Gen Med* 2010;3:47–57.
12. Smith A, Buchinsky FJ, Post JC. Eradicating chronic ear, nose, and throat infections: a systematically conducted literature review of advances in biofilm treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(3):338-47.
13. Psaltis AJ, Wormald PJ, Ha KR, et al. Reduced levels of lactoferrin in biofilm-associated chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2008;118(5):895-901.
14. Otten FWA. Conservative treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Long term follow-up. *Acta Oto-Rhino-Laryngologica Belg* 1997;51:173-5.
15. Ramadan HH, Sanclement JA, Thomas JG. Chronic rhinosinusitis and biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg*: 2005 132(3); 414-417.
16. Sanclement J, Webster P, Thomas J, et al. Bacterial biofilms in surgical specimens of patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2005; 115: 578-582.
17. Wright E, Frenkiel S. Infectious adult rhinosinusitis: etiology, diagnosis, and management principles. *J Otolaryngol* 2005; 34, 7-12.
18. Low DE, Desrosiers M, McSherry J, et al. A practical guide for the diagnosis and treatment of acute sinusitis. *Can Med Assoc* 1997; 156(6); 1-14.
19. Cohen NA. Sinonasal mucociliary clearance in health and disease. *Ann Oto Rhinol & Laryngol* 2006;115(9)Suppl 196:20-26.
20. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, et al. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5); 602-605
21. Talbot AR, Herr TM, Parsons DS. Mucociliary clearance and buffered hypertonic saline solution. *Laryngoscope* 1997;107:500-03.
22. Joki S, Toskala E, Saano V, et al. Correlation between ciliary beat frequency and the structure of ciliated epithelia in pathologic human nasal mucosa. *The Laryngoscope* 1998; 108; 426-430
23. Sakakura Y, Majima Y, Harada T, et al. Nasal mucociliary transport of chronic sinusitis in children. *Archives of Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118; 1234-1237
24. Huang HM, Cheng JJ, Liu CM, et al. Mucosal healing and mucociliary transport change after endoscopic sinus surgery in children with chronic maxillary sinusitis. *Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 1362-1367.
25. Wormald PJ, Cain T, Oates L, et al. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2004;114:2224-7.

Referência do Apêndice

Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:17-26.