

The role of topical therapies in the treatment of Chronic Rhinosinusitis

O papel das medicações tópicas no tratamento da Rinossinusite Crônica

A rinossinusite crônica (RSC) é uma doença comum, resultante da inflamação da mucosa nasossinusal. A causa subjacente da inflamação é multifatorial, com contribuições tanto genética quanto do ambiente¹. Diretrizes publicadas pela Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAOHN), em 2007, e uma revisão da Cochrane, feita por Harvey et al., publicada em 2009, estabeleceram claramente os benefícios da instilação de soro fisiológico em pacientes com RSC^{1,2}. Os benefícios incluem: melhor funcionamento mucociliar, redução no edema da mucosa nasal e remoção mecânica de detritos infecciosos, alérgenos, muco e bactérias dos seios da face e das cavidades nasais. A instilação pode, também, reduzir a necessidade de outros tipos de medicações usadas nos seios da face, o número e a frequência de exacerbações agudas de RSC, e os sintomas associados à RSC. Os efeitos colaterais associados à instilação de soro fisiológico são mínimos e autolimitantes, a maioria associada a irritações locais ou sintomas otológicos.

A instilação nasal pode também ser considerada uma potencial rota para a administração de medicamentos nos seios paranasais, devido à facilidade de uso e dos efeitos diretos da medicação sobre a mucosa nasossinusal. Os medicamentos tópicos sendo pesquisados para uso na RSC incluem: antibióticos, anti-inflamatórios e imunomoduladores. Uma questão de difícil abordagem pelos rinologistas é: *quais pacientes com rinossinusite são melhores candidatos para o uso de abordagens tópicas?* Propriedades desejáveis para todos os tratamentos tópicos incluem: completa distribuição sinusal, alta absorção local da droga, baixa absorção sistêmica, e mínima toxicidade para os cílios e mucosa nasossinusal. Compreensivelmente, os benefícios da instilação de solução salina e tratamentos tópicos são maiores entre os pacientes previamente submetidos à cirurgia endoscópica funcional dos seios da face (FESS)^{3,4}. Estudos clínicos corroboram essa afirmação, relatando distribuição da medicação nos seios da face de pacientes não-operados na ordem de menos de 2% do volume total instilado, com quase nenhuma penetração nos seios frontal e esfenoidal⁴. Para aqueles pacientes com edema na mucosa causado por infecção e inflamação crônica, a distribuição é significativamente menor.

Medicação administrada por via oral ou intravenosa tem tradicionalmente sido prescrita para tratar as exacerbações infecciosas da RSC. Entretanto, esses agentes causam significativos efeitos colaterais, especialmente para aqueles pacientes que necessitam de cursos longos de tratamento. Antibióticos de uso tópico na instilação possuem a vantagem teórica do acúmulo de altas doses do agente antibiótico localmente na mucosa nasossinusal, enquanto

minimiza os efeitos colaterais. A maioria dos dados clínicos com relação aos antibióticos tópicos foi investigada e corrobora o uso de instilação sinusal de mupirocina para pacientes com infecções por MRSA (*Stafilococcus aureus* resistente à meticilina)^{5,6}. Nosso laboratório investigou o uso de tobramicina tópica em um modelo de rato com sinusite por *Pseudomonas* e descobrimos que a tobramicina de uso tópico resultou na erradicação de bactérias viáveis dentro do lúmen sinusal. Entretanto, mesmo em altas concentrações, a tobramicina tópica não conseguiu erradicar as *Pseudomonas* aderidas aos biofilmes na mucosa⁷. Potenciais efeitos colaterais do tratamento antimicrobiano, tais como vertigem ou perda auditiva, podem ser causados por exposição direta do ouvido médio, ou via toxicidade sistêmica. Pesquisas têm demonstrado absorção sistêmica e potencial ototoxicidade a partir de instilações com aminoglicosídeos em concentrações comumente utilizadas⁸. Para lavagens antibacterianas, temos o mais alto nível de evidência associada ao seu uso em pacientes já operados e com tratamento baseado em cultura. Entretanto, apesar da popularidade e aparecimento cada vez maior de antibióticos tópicos para RSC como modalidade de tratamento, atualmente só se tem evidência de baixo nível (Nível III) corroborando seu uso.

Os biofilmes já foram identificados como potenciais fatores de risco para desfechos desfavoráveis após cirurgia endoscópica dos seios da face, inflamação nasossinusal persistente e infecções resistentes^{9,10}. O tratamento clínico convencional para a RSC é largamente inadequado para a erradicação dos biofilmes nasossinuais. Várias pesquisas têm investigado recentemente o uso de agentes tópicos para combater os biofilmes na mucosa. Os agentes tópicos especificamente propostos para o combate ao biofilme nasossinusal em RSC incluem: mupirocina⁶, tobramicina¹¹, moxifloxacina¹², peptídeos antimicrobianos¹³, quelantes do ferro¹⁴, Mel de Manuka¹⁵ e surfactantes^{12,14,16,17}. Estudos *in vitro*, conduzidos por Desrosiers et al. e Ha et al., foram capazes de eliminar os biofilmes de *S. aureus* com antibióticos em concentrações facilmente obtidas a partir de soluções tópicas^{12,18}. Entretanto, o grande entusiasmo com relação a vários desses tratamentos tem sido amainado por estudos demonstrando o recrescimento do biofilme após o tratamento e os efeitos ciliotóxicos dos agentes.

Surfactantes em soluções de instilação nasal têm sido comprovadamente benéficos para alguns pacientes com RSC. Acredita-se que os surfactantes melhorem o mecanismo de limpeza mucociliar reduzindo a aderência do catarro à camada epitelial, aumentando a eficiência da transferência de energia da camada ciliar para a mucosa. Relatamos, anteriormente, o uso de instilação de xampu

para bebês, comercialmente disponível, em 18 pacientes com RSC recalcitrante. Quase a metade dos pacientes nesse estudo teve melhoria em seus sintomas subjetivos, e 60% relataram redução na drenagem pós-nasal e no espessamento do muco¹⁷. Pesquisas mais recentes do nosso laboratório com relação a uma solução tópica similar de surfactante não demonstrou qualquer lesão epitelial ou ciliotoxicidade¹⁹. Além disso, mais estudos prospectivos, cegos e controlados são necessários para se melhor compreender o papel do xampu para bebês ou outros surfactantes no tratamento da RSC.

Corticosteroides tópicos e orais são comumente usados para se reduzir a inflamação na mucosa nasossinusal e para tratar pólipos nasais. O uso de instalações tópicas tem sido cada vez mais comum para poupar os pacientes dos efeitos colaterais e toxicidades associados ao uso de corticosteroides sistêmicos, enquanto proporcionam concentrações maiores de corticosteroides diretamente na mucosa sinusal do que é possível alcançar com instalações nasais tópicas. Há diversas misturas não-oficializadas, descritas para instalação, incluindo misturas de budesonida com solução salina em várias concentrações²⁰. Estudos têm demonstrado que o uso de instalações de corticosteroides é bem tolerado e não causa supressão do eixo hipófise-suprarrenal^{21,22}.

Apesar do aumento no uso de tratamento tópico para RSC, muitas questões ainda não foram respondidas no tocante à duração ideal do tratamento, mecanismo ideal de administração e efeitos de longo prazo sobre a mucosa nasossinusal e cílios. Além disso, tratamentos tópicos com antibióticos, corticosteroides e surfactantes em combinação poderiam exibir benefícios sinérgicos em situações clínicas específicas. Além disso, tratamentos com antibióticos tópicos, corticoides e surfactantes em combinação poderiam exibir benefícios sinérgicos, dependendo da situação clínica específica. Estudos futuros poderão, sem dúvida, esclarecer melhor essas questões e nos proporcionarão mais evidências com relação à eficácia de tratamento tópico para a RSC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N, Cheung D, Eisenberg S, Ganiats TG, et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(3 Suppl):S1-S31.
- Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3.
- Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, et al. Pre and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *Laryngoscope.* 2008;118(11):2078-81.
- Harvey RJ, Goddard JC, Wise SK, Schlosser RJ. Effects of endoscopic sinus surgery and delivery device on cadaver sinus irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;139(1):137-42.
- Solares CA, Batra PS, Hall GS, Citardi MJ. Treatment of chronic rhinosinusitis exacerbations due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with mupirocin irrigations. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(3):161-5.
- Uren B, Psaltis A, Wormald PJ. Nasal lavage with mupirocin for the treatment of surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008;118(9):1677-80.
- Antunes MB, Feldman MD, Cohen NA, Chiu AG. Dose-dependent effects of topical tobramycin in an animal model of *Pseudomonas sinusitis*. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):423-7.
- Whatley WS, Chandra RK, MacDonald CB. Systemic absorption of gentamicin nasal irrigations. *Am J Rhinol.* 2006;20(3):251-4.
- Psaltis AJ, Weitzel EK, Ha KR, Wormald PJ. The effect of bacterial biofilms on post-sinus surgical outcomes. *Am J Rhinol.* 2008;22(1):1-6.
- Bendouah Z, Barbeau J, Hamad WA, Desrosiers M. Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):991-6.
- Chiu AG, Antunes MB, Palmer JN, Cohen NA. Evaluation of the in vivo efficacy of topical tobramycin against *Pseudomonas sinonasal* biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(6):1130-4.
- Desrosiers M, Bendouah Z, Barbeau J. Effectiveness of topical antibiotics on *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro. *Am J Rhinol.* 2007;21(2):149-53.
- Chennupati SK, Chiu AG, Tamashiro E, Banks CA, Cohen MB, Bleier BS, et al. Effects of an LL-37-derived antimicrobial peptide in an animal model of biofilm *Pseudomonas sinusitis*. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(1):46-51.
- Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2008;22(6):560-7.
- Alandejani T, Marsan J, Ferris W, Slinger R, Chan F. Effectiveness of honey on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(1):114-8.
- Tamashiro E, Banks CA, Chen B, Gudis DA, Doghramji L, Myntti M, et al. In vivo effects of citric acid/zwitterionic surfactant cleansing solution on rabbit sinus mucosa. *Am J Rhinol Allergy.* 2009;23(6):597-601.
- Chiu AG, Palmer JN, Woodworth BA, Doghramji L, Cohen MB, Prince A, et al. Baby shampoo nasal irrigations for the symptomatic post-functional endoscopic sinus surgery patient. *Am J Rhinol.* 2008;22(1):34-7.
- Ha KR, Psaltis AJ, Butcher AR, Wormald PJ, Tan LW. In vitro activity of mupirocin on clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and its potential implications in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2008;118(3):535-40.
- Chiu AG, Chen B, Palmer JN, O'Malley BW, Cohen NA. Safety evaluation of sinus surfactant solution on respiratory cilia function. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2011;1(4):280-3.
- Steinke JW, Payne SC, Tessier ME, Borish IO, Han JK, Borish LC. Pilot study of budesonide inhalant suspension irrigations for chronic eosinophilic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1352-4.e7.
- Sachanandani NS, Piccirillo JF, Kramper MA, Thawley SE, Vlahiotis A. The effect of nasally administered budesonide respules on adrenal cortex function in patients with chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(3):303-7.
- Welch KC, Thaler ER, Doghramji LL, Palmer JN, Chiu AG. The effects of serum and urinary cortisol levels of topical intranasal irrigations with budesonide added to saline in patients with recurrent polyposis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(1):26-8.

Jeffrey D. Sub - MD, Departamento de Otorrinolaringologia – Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Escola de Medicina da Universidade da Califórnia em Los Angeles, Los Angeles, CA 90095

Vijay Ramakrishnan - MD, Departamento de Otorrinolaringologia, Escola de Medicina da Universidade do Colorado, Aurora, Colorado 80045

Alexander G. Chiu - MD, Departamento de Otorrinolaringologia – Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade do Arizona, Tucson, AZ 85724