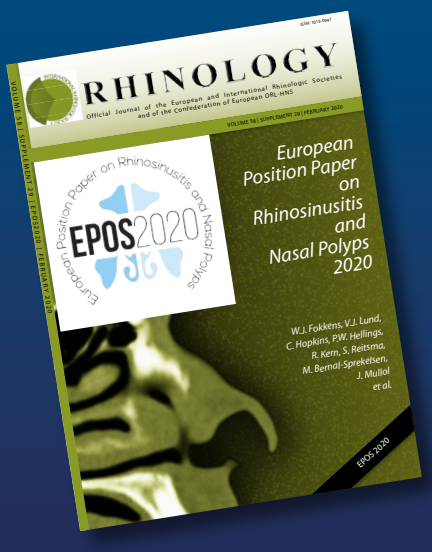
Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

ABORL CCF

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps

EPOS2020

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020



TRADUÇÃO

Mensagem do Presidente

É com muita alegria que entregamos aos associados da ABORL-CCF o texto do EPOS 2020 traduzido para português. Como já foi chamada em suas versões anteriores, essa verdadeira "bíblia" da rinossinusite traz as melhores evidências atualizadas no diagnóstico e tratamento dessa entidade tão importante na prática otorrinolaringológica diária. Dessa forma, os otorrinolaringologistas brasileiros terão acesso, em seu idioma, aos maiores avanços nesta área. É muito importante ressaltar que o EPOS 2020 é fruto de um trabalho enorme e seríssimo de um grande time de especialistas de todo o mundo. Sua elaboração é através de um processo altamente qualificado e sistemático. A ABORL-CCF fica muito contente de ter ilustres brasileiros entre os autores deste robusto trabalho: a Profa. Wilma Terezinha Anselmo Lima e o Prof. Richard Voegels. Para a tradução deste texto para português foi importante o trabalho árduo de um grupo de abnegados colegas a quem gostaria de agradecer e homenagear: Eduardo Macoto, Edwin Tamashiro, Eulália Sakano, Fabiana Valera, Fabrizio Romano, Márcio Nakanishi, Marcus Lessa, Otávio Piltcher, Renato Roithmann, Richard Voegels, Shirley Pignatari, Thiago Bezerra e Wilma Anselmo Lima. Também agradeço o trabalho administrativo de Carlos Roberto da Silva e Mônica Lira da ABORL-CCF. Então, caros colegas, aproveitem o EPOS 2020. Tenho certeza que será uma fonte de informação importantíssima para todos. Juntos pela Otorrinolaringologia!

Prof. Dr. Geraldo Druck Sant'Anna
Presidente ABORI-CCF 2020

Revisores da tradução

Eduardo Macoto Kosugi

Otávio Bejzman Piltcher

Edwin Tamashiro

Renato Roithmann

Eulália Sakano

Richard Louis Voegels

Fabiana Cardoso Pereira Valera

Shirley Shizue Nagata Pignatari

Fabrizio Ricci Romano

Thiago Freire Pinto Bezerra

Márcio Nakanishi

Wilma T. Anselmo Lima

Marcus Miranda Lessa

RHINOLOGY

Official Journal of the European and International Rhinologic Societies
and of the Confederation of European ORL-HNS

Editor-chefe
Prof. W.J. Fokkens

Editor Associado
Prof. P.W. Hellings

Editor-chefe
Dr. W.T.V. Germeraad

Assistente Editorial e Secretário de Rinologia
J. Kosman
rhinologysecretary@amc.uva.nl

Gerente de produção editorial
P. Chester

Webmaster
Dr D. Barać
rhinologywebmaster@gmail.com

Endereço
Journal Rhinology, c / o AMC, ARS. J. Kosman / A2-234, PO Box 22 660,
1100 DD Amsterdã, Países Baixos.
Tel: + 31-20-566 4534
Fax: + 31-20-566 9662
E-mail: rhinologysecretary@amc.uva.nl
Site: www.rhinologyjournal.com

Impressoras: Grafisch Perfect BV, Valkenswaard, Holanda.
Projeto: Maarten van den Beemt, Helmond, Holanda.

Rhinology (ISSN 0300-0729) é o Jornal oficial das Sociedades Rinológicas da Europa e Internacional e aparece bimestralmente em fevereiro, abril, junho, agosto, outubro, outubro e dezembro. Citado em Pubmed,
Current Contents, Index Medicus, Exerpta Medica e Embase.

Fundada em 1963 por H.A.E. van Dishoeck, Rhinology é uma revista mundial sem fins lucrativos. A revista publica artigos originais sobre pesquisa básica, bem como estudos clínicos nos principais campos da rinologia, incluindo fisiologia, diagnóstico, patologia, imunologia, terapia médica e cirurgia dos seios paranasais e do nariz. Artigos de revisão e comunicações breves também são publicados, mas não há relatos de casos. Todos os artigos são revisados por pares. As cartas ao editor fornecem um fórum para comentários em artigos publicados e não estão sujeitas a revisão editorial, exceto pela correção do idioma inglês. Estudos detalhados, longos demais para serem incluídos em uma edição regular, podem ser publicados como suplemento. Os princípios flexíveis não são, em princípio, sujeitos à revisão por pares.

© Rhinology, 2020.
Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida ou transmitida de qualquer forma ou por qualquer meio eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer sistema de armazenamento e recuperação de informações sem permissão prévia por escrito do Publicador.
O envio de um manuscrito para publicação implica a transferência dos direitos autorais do (s) autor (es) para o editor e implica a autorização irrevogável e exclusiva do autor do editor para coletar quaisquer somas ou considerações de cópia ou reprodução pagas por terceiros.

Position Paper Europeu sobre Rinossinusite e Pólipos Nasais 2020

Wytske J. Fokkens[1], Valerie J. Lund[2], Claire Hopkins[3], Peter W. Hellings[1,4,11], Robert Kern[5], Sietze Reitsma[1], Sanna Toppila-Salmi[6], Manuel Bernal-Sprekelsen[7], Joaquim Mullol[8], Isam Alobid[9], Wilma Terezinha Anselmo-Lima[10], Claus Bachert[11,12], Fuad Baroody[13], Christian von Buchwald[14], Anders Cervin[15], Noam Cohen[16], Jannis Constantinidis[17], Ludovic De Gabory[18], Martin Desrosiers[19], Zuzana Diamant[20,21,22], Richard G. Douglas[23], Philippe H. Gevaert[24], Anita Hafner[25], Richard J. Harvey[26], Guy F. Joos[27], Livije Kalogjera[28], Andrew Knill[29], Janwillem H. Kocks[30], Basile N. Landis[31], Jacqueline Limpens[32], Sarah Lebeer[33], Olga Lourenco[34], Paolo M. Matricardi[35], Cem Meco[36,37], Liam O'Mahony[38], Carl M. Philpott[39,40], Dermot Ryan[41,42], Rodney Schlosser[43], Brent Senior[44], Timothy L. Smith[45], Thijs Teeling[46], Peter Valentin Tomazic[47], De Yun Wang[48], Dehui Wang[49], Luo Zhang[50], Adrian M. Agius[51], Cecilia Ahlström-Emanuelsson[52], Rashid Alabri[53], Silviv Albu[54], Saied Alhabash[55], Aleksandra Aleksic[56], Mohammad Aloulah[57], Mohannad Al-Qudah[58], Saad Alsaleh[59], Muaid Aziz Baban[60], Tomislav Baudoin[61], Tijmen Balvers[62], Paolo Battaglia[63], Juan David Bedoya[64], Achim Beule[65], Khaled M. Bofares[66], Itzhak Braverman[67], Eliza Brozek-Madry[68], Byaruhanga Richard[69], Claudio Callejas[70], Sean Carrie[71], Lisa Caulley[72], Desderius Chussi[73], Eugenio de Corso[74], Andre Coste[75], Lal Devyani[76], Usama El Hadi[77], Ahmed Elfarouk[78], Philippe H. Eloy[79], Shokrollah Farrokhi[80], Giovanni Felisati[81], Michel D. Ferrari[62], Roman Fishchuk[82], Jessica W. Grayson[83], Paulo M. Goncalves[84], Boris Grdinic[85], Velimir Grgic[28], Aneeza W. Hamizan[86], Julio V. Heinichen[87], Salina Husain[88], Tang Ing Ping[89], Justinas Ivaska[90], Frodita Jakimovska[91], Ljiljana Jovancevic[92], Emily Kakande[93], Reda Kamel[94], Sergei Karpischenko[95], Harsha H. Kariyawasam[96], Anette Kjeldsen[97], Ludger Klimek[98], Sung Wam Kim[99], José J. Letort[100], Andrey Lopatin[101], Abdelhak Mahdjoubi[102], Jane Netkovski[103], Dieudonné Nyenbue Tshipukane[104], Andrés Obando-Valverde[105], Mitsuhiro Okano[106], Metin Onerci[107], Yew Kwang Ong[108], Richard Orlandi[109], Kheir Ouennoughy[110], Muge Ozkan[111], Aleksandar Peric[112], Jan Plzak[113], Emmanuel Prokopakis[114], Nerayanan Prepageran[115], Alkis Psaltis[116], Benoit Pugin[117], Marco Raftopulos[1,118], Philippe Rombaux[119], Semia Sahtout[120], Caius-Codrut Sarafoleanu[121], Kafui Searyoh[122], Chae-Seo Rhee[123], Jianbo Shi[124], Mahdi Shkoukani[125], Arthur K. Shukuryan[126], Marian Sicak[127], David Smyth[128], Kornkiat Snidvongs[129], Tanja Soklic Kosak[130], Pär Stjärne[131], Budi Sutikno[132], Sverre Steinsvåg[133], Pongsakorn Tantilipikorn[134], Sanguansak Thanaviratananich[135], Thuy Tran[136], Jure Urbancic[137], Arunas Valiulis[138], Carolina Vasquez de Aparicio[139], Dilyana Vicheva[140], Paula M. Virkkula[141], Gil Vicente[142], Richard Voegels[143], Marko Martin Wagenmann[144], Retno S. Wardani[145], Antje Welge-Lussen[146], Ian Witterick[147], Erin Wright[148], Dmytro Zabolotniy[149], Bella Zsolt[150], Casper P. Zwetsloot[151]

Suplemento de Rinologia 29: 1 - 464, 2020

1. Departamento de Otorrinolaringologia, Centros Médicos da Universidade de Amsterdã, local AMC, Amsterdã, Países Baixos
2. Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, UCLH, Londres, Reino Unido
3. Departamento de Ouvido, Nariz e Garganta, Hospital Guys e St. Thomas, Londres, Reino Unido

4. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospitais Universitários de Lovaina, KU Leuven, Bélgica
5. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Northwestern, Faculdade de Medicina Feinberg, Chicago, IL, EUA
6. Hospital da Pele e Alergia, Hospital Universitário de Helsinque e Universidade de Helsinque, Helsinque, Finlândia
7. Departamento Hospital Quironsalud, Universidade de Valência, Valência, Espanha
8. Unidade de Rinologia e Clínica de Olfato, Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universidade de Barcelona, CIBERES, Barcelona, Catalunha, Espanha
9. Unidade de Base de Rinologia e Crânio, Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Clínic de Barcelona, Universidade de Barcelona, Instituto de Pesquisa Biomédica Pi i Sunyer, Barcelona, Espanha
10. Divisão de Otorrinolaringologia, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
11. Laboratório de Pesquisa da Upper Airways e Departamento de ORL, Hospital Universitário de Ghent, Ghent, Bélgica
12. Divisão de Otorrinolaringologistas, CLI NTEC, Instituto Karolinska, Universidade de Estocolmo, Estocolmo, Suécia
13. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Medicina da Universidade de Chicago e Hospital Infantil Comer, Chicago, IL, EUA
14. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Audiologia, Rigshospitalet, Universidade de Copenhague, Hospital, Copenhague, Dinamarca
15. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Royal Brisbane e Hospital da Mulher; Faculdade de Medicina da Universidade de Queensland, Brisbane, Austrália
16. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Escola de Medicina Perelman da Universidade da Pensilvânia, Filadélfia, PA, EUA
17. 1º Departamento de ORL, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Aristóteles, Hospital AHEPA, Thessaloniki, Grécia
18. Unidade de Rinologia e Cirurgia Plástica, Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia Pediátrica, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre FX Michelet, Bordeaux, França
19. Departamento de ORL-HNS, Université de Montréal, Montreal, Canadá
20. Departamento de Medicina Respiratória e Alergologia, Universidade Skane em Lund, Suécia
21. Diretor de Pesquisa Respiratório e Alergia, na QPS-Holanda, Groningen, Holanda
22. Afiliado a Charles Universi ty, Departamento de Doenças Respiratórias, em Praga, República Tcheca
23. Departamento de Cirurgia, Universidade de Auckland, Auckland, Nova Zelândia
24. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Ghent, Ghent, Bélgica
25. Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Zagreb, Zagreb, Croácia
26. Departamento de Rinologia e Base do Crânio, Centro de Pesquisa Médica Aplicada, UNSW (Conjoint) e Universidade Macquarie (Clínica), Sydney, Austrália27. Departamento de Medicina Respiratória, Hospital Universitário de Ghent, Ghent, Bélgica
28. Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina de Zagreb; Centro Hospitalar Universitário "Sestre milosrdnice", Zagreb, Croácia 29. Representante do paciente, Opuscomms, Londres, Reino Unido
30. Departamento de Medicina Inalatória, Observational Pragmatic Research Institute, Singapura
31. Unidade de Rinologia e Olfato, Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário de Genebra, Genebra, Suíça
32. Especialista em Informações Médicas, Biblioteca Médica, Centros Médicos da Universidade de Amsterdã, local AMC, Amsterdã, Holanda
33. Departamento de Engenharia de Biociências, Universidade de Antuérpia, Antuérpia, Bélgica
34. FCS - Faculdade de Ciências da Saúde da UBI, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal
35. Departamento de Pneumologia e Imunologia Pediátrica, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlim, Alemanha
36. Departamento de Aringologia Otorhinol, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Ancara, Ancara, Turquia
37. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Médica de Salzburgo Paracelso, Salzburgo, Áustria
38. Departamentos de Medicina e Microbiologia, APC Microbiome Ireland, Universidade Nacional da Irlanda, Cork, Irlanda
39. Departamento de Medicina, Norwich Medical School, Universidade de East Anglia, Norwich, Reino Unido
40. Departamento de ORL, Hospital Universitário James Paget, Great Yarmouth, Reino Unido
41. Grupo de Pesquisa em Alergia e Respiração, Instituto Usher de Ciências da Saúde e Informática da População, Universidade de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido42. Optimum Patient Care, Cambridgeshire, Reino Unido
43. De partment de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Médica da Carolina do Sul, Charleston, EUA
44. UNC Otorrinolaringologia / Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Divisão de Rinologia, Alergia e Cirurgia Endoscópica da Base do Crânio e Departamento de Neurocirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade da Carolina do Norte, Chapel Hill, NC, EUA
45. Divisão de Cirurgia de Rinologia e Sinusite / Crânio, Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia do Pescoço da Cabeça, Oregon Health and Science University, Portland, OR, EUA
46. Representante do paciente, Task Force Healthcare, WTC Den Haag, Holanda

47. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Médica de Graz, Graz, Áustria
48. Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina Yong Loo Lin, Universidade Nacional de Cingapura, Cingapura
49. Divisão de Rinologia, Departamento de ORL; Hospital oftalmológico e ocular, Universidade de Fudan, Xangai, China
50. Departamento de Otorrinolaringologia de Cabeça e Pescoço, Hospital TongRen de Pequim, Pequim, China
51. Departamento de Medicina e Cirurgia da Universidade de Malta
52. Departamento ORL, Universidade de Lund, Suécia
53. Divisão ORL, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina e Saúde e Ciências, Universidade Sultan Qaboos, Muscat, Omã
54. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Medicina e Farmácia Iuliu Haţieganu, Cluj-Napoca, Romênia55. Departamento de Otorrinolaringologia, Medcare UAE, Dubai
56. Departamento de Otorrinolaringologia, Centro Clínico Universitário, Universidade de Banja Luka, Bósnia e Herzegovina
57. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade King Saud, Riyadh, Reino da Arábia Saudita
58. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Ciência e Tecnologia da Jordânia, Irbid, Jordânia
59. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina, Universidade King Saud, Riyadh, Arábia Saudita
60. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Sulaimani, Sulaimayniha, Iraque
61. Departamento do Centro Médico da Universidade de Irmãs ORL-HNS da Faculdade de Medicina da Universidade de Zagreb, Croácia
62. Departamento de Neurologia, Centro Médico da Universidade de Leiden (LUMC)
63. Divisão de Otorrinolaringologia, Departamento de Biotecnologia e Ciências da Vida, Universidade de Insubria, Varese, Itália
64. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Antioquia, Medellín, Colômbia
65. Departamento de Otorrinolaringologia, Clínica Universitária de Munster, Alemanha
66. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Omar Al-Moukhtar, Albyeda, Líbia
67. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hillel Yaffe Medical Center, Israel
68. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Médica de Varsóvia, Polônia
69. Departamento de Otorrinolaringologia, Makerere University, Kampala, Uganda
70. Departamento de Otorrinolaringologia, Pontifícia Universidade Católica, Santiago, Chile
71. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Newcastle, Reino Unido
72. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Ottawa, Toronto, Canadá
73. Departamento de Otorrinolaringologia, Kilimanjaro Christian Medical University College, Moshi, Tanzânia
74. Departamento de Otorrinolaringologia, La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Itália75. ORL e Chirurgie Cervico-Faciale, Université Paris-Est Créteil (UPEC), França
76. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Clínica Mayo no Arizona, Phoenix, Arizona, EUA
77. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Americana de Beirute, Líbano
78. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade do Cairo, Egito
79. Departamento de Otorrinolaringologia, CHU UCL Namur, Yvoir, Bélgica
80. Departamento de Imunologia e Alergia, Centro de Pesquisa em Medicina Tropical do Golfo Pérsico; O Instituto de Pesquisa Biomédica do Golfo Pérsico, Universidade de Bushehr de Ciências Médicas, Bushehr, Irã
81. Departamento de Cabeça e Pescoço, Universidade de Milão, Itália
82. Departamento de Otorrinolaringologia e Obstetrícia, hospital clínico central da cidade do conselho da cidade de Ivano-Frankivsk, Ivano-Frankivsk, Ucrânia
83. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade do Alabama Birmingham, EUA
84. Departamento de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal
85. Departamento de ORL, Hospital Geral, Pula, Pula, Croácia
86. Departamento de Rinolaringologia da Universidade Kebangsaan, Kuala Lumpur, Malásia
87. Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nacional de Assunção, Paraguai
88. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Nacional da Malásia, Kuala Lumpur, Malásia
89. Departamento ORLHNS, Universidade Malásia Sarawak, Kuching, Malásia
90. Clínica de doenças do ouvido, nariz, garganta e olhos, Universidade de Vilnius, Lituânia
91. Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina, St Cyril e Methodius University of Skop je, Macedônia do Norte
92. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Centro Clínico de Vojvodina, Universidade de Novi Sad, Sérvia

93. Departamento de Cirurgia ORL, Hospital Nacional de Referência Mulago, Kampala, Uganda
94. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade do Cairo, Egito
95. Departamento de Otorrinolaringologia, Diretor do Instituto de Pesquisa de São Petersburgo de Ouvido, Garganta, Nariz e Fala; Professor e Presidente da Primeira Universidade Médica do Estado de Pavlov, São Petersburgo, Rússia
96. Departamento de Alergia e Imunologia Clínica, Royal National ENT Hospital, Londres, Inglaterra
97. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade do Sul da Dinamarca, Odense, Dinamarca
98. Centro de Rinologia e Alergologia, Wiesbaden, Hesse, Alemanha
99. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade Kyung Hee, Seul, Coréia do Sul
100. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Católica de Pontifica, Equador, Quito, Equador
101. Departamento de Otorrinolaringologia, Policlinic No.1- Consultor otorrinolaringologista sênior e Cirurgião; Presidente da Sociedade Rinológica Russa, Moscou, Rússia
102. Clinique Mahabi, Setif, Argélia
103. Departamento de Otorrinolaringologia - Cabeça e Pescoço S urgery, São Cirilo e Metódio, Skopje, Macedônia do Norte
104. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Kinshasa, Kinshasa, República Democrática do Congo
105. Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia, Hospital México, Universidade da Costa Rica, San Jose, Costa Rica
106. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Internacional de Saúde e Bem-Estar, Narita, Japão
107. Departamento de Otorrinolaringologia, Hacettepe, Ankara, Turquia
108. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Sin gapore, National University Hospital, Cingapura
109. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Utah, Salt Lake City, Utah, EUA
110. Departamento de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Saad Dahleb Blida 1, Blida, Argélia
111. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Ciências da Saúde, Hospital da cidade de Ancara, Turquia
112. Departamento de Otorrinolaringologia, Academia Médica Militar, Faculdade de Medicina, Universidade de Defesa, Belgrado, Sérvia
113. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, 1ª Faculdade de Medicina, Universidade Charles, Praga, República Tcheca
114. Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Creta, Heraklion, Creta, Grécia
115. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Malaya, Kuala Lumpur, Malásia
116. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Adelaide, Adelaide, Austrália
117. Departamento de Ciências e Tecnologia da Saúde, ETH Zurique, Suíça
118. Royal Australian College of Surgeons, Representante Trainee (Austrália)
119. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Louvain, Bruxelas, Bélgica
120. Faculdade de Medicina de Tunis, Universidade Tunis El Manar, Tunis, Tunísia
121. Departamento ENT e H NS, Hospital de Santa Maria, Universidade de Medicina e Farmácia Carol Davila, Bucareste, Romênia
122. Cirurgia Orelha, Unidade de Nariz e Garganta, Faculdade de Medicina e Odontologia, Universidade de Gana, Hospital Universitário Korle-Bu, Accra, Gana
123. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Seul, Universidade Nacional de Seul, Seul, Coréia
124. Departamento de Rinologia, Primeiro Hospital Afiliado, Universidade Sun Yat-sen, Guangzhou, China
125. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Cleveland Clinic Abu Dhabi, Emirados Árabes Unidos
126. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Estadual de Medicina de Yerevan, Yerevan, Armênia
127. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Hospital Militar Central, Eslováquia, Universidade Eslovaca da Saúde Bratislava e Universidade Católica, Ruzomberok, Eslováquia
128. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Royal College of Surgeons na Irlanda e University College Cork, Waterford, Irlanda
129. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Chulalongkorn, Bangkok, Tailândia
130. University Medical Center Ljubljana, Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervicofacial, Universidade de Ljubljana, Faculdade de Medicina, Ljubljana, Eslovênia
131. Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário Karolinska, Estocolmo, Suécia
132. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Airlangga, Surabaya, Indonésia133. Departamento de ORL, Universidade de Bergen, Noruega
134. Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Siriraj, Faculdade de Medicina, Universidade Mahidol, Bangcoc, Tailândia
135. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de Khonkaen, Khonkaen, Tailândia
136. Departamento de Otorrinolaringologia da cidade de Ho Chi Minh, Faculdade de Medicina e da cidade de Ho Chi Minh Universidade Nacional do Vietnã, Vietnã
137. Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, UMC Ljubljana, Universidade de Ljubljana, Faculdade de Medicina, Ljubljana, Eslovênia

138. Departamento de Doenças Infantis, Faculdade de Medicina da Universidade de Vilnius, Instituto de Medicina Clínica, Vilnius, Lituânia
139. Departamento de Cirurgia Pediátrica, Hospital Nacional Benjamin Bloom, Universidade Nacional de El Salvador, San Salvador, El Salvador
140. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade Médica de Plovdiv, Bulgária
141. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Helsinque, Hospital Universitário, Helsinque, Finlândia
142. Departamento de Otorrinolaringologia, Centro Médico St. Luke, Quezon City, Filipinas
143. Departamento de Otorrinolaringologia, Universidade de São Paulo, Sau Paulo, Brasil
144. Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário de Dusseldorf, Dusseldorf, Alemanha
145. Departamento de Otorrinolaringologia de Cabeça e Pescoço, Hospital Dr. Cipto Mangunkusumo, Universidade da Indonésia, Jacarta, Indonésia
146. Departamento de Otorrinolaringologia, Hospital Universitário de Basileia, Universidade de Basileia, Suíça
147. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Ottawa, Toronto, Canadá
148. Departamento de Cirurgia, Universidade de Alberta, Edmonton, Alberta, Canadá
149. Instituição estatal do OS Kolomiychenko Instituto de Otorrinolaringologia da Academia Nacional de Ciências Médicas da Ucrânia, Kiev, Ucrânia
150. Departamento de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Universidade de Szeged, Hungria
151. Departamento de Neurologia, Dijklander Ziekenhuis, Purmerend, Holanda

Resumo

O Position Paper Europeu sobre Rinossinusite e Pólipos Nasais 2020 é a atualização de position papers semelhantes baseados em evidências publicados em 2005, 2007 e 2012. O objetivo central da diretriz EPOS2020 é fornecer recomendações revistas, atuais e baseadas em clara evidência, e vias de atendimento integrado em RSA e RSC. O EPOS2020 fornece uma atualização da literatura publicada e dos estudos realizados nos oito anos desde a publicação do Position Paper do EPOS2012 e aborda áreas não extensivamente cobertas no EPOS2012, como RSC pediátrica e cirurgia sinusal. O EPOS2020 também envolve novos agentes, incluindo farmacêuticos e pacientes, e aborda novos usuários-alvo que se envolveram mais no manejo e tratamento da rinossinusite desde a publicação do último documento do EPOS, incluindo farmacêuticos, enfermeiros, prestadores de cuidados especializados e até os próprios pacientes, que se auto-medicam com frequência crescente. O documento fornece sugestões para pesquisas futuras nesta área e oferece orientações atualizadas para definições e medições de resultados em pesquisas em diferentes contextos.

O EPOS2020 contém capítulos sobre definições e classificação nos quais caracterizamos um grande número de termos e indicamos os termos preferidos. Propõe-se uma nova classificação da RSC em RSC primária e secundária e posterior divisão em doença localizada e difusa, com base na distribuição anatômica. Existem capítulos extensos sobre epidemiologia e fatores predisponentes, mecanismos inflamatórios, diagnóstico (diferencial) de dor facial, rinite alérgica, genética, fibrose cística, doença respiratória exacerbada por aspirina, imunodeficiências, rinossinusite fúngica alérgica e a relação entre as vias aéreas superiores e inferiores. Os capítulos sobre rinossinusite aguda e crônica pediátrica foram totalmente reescritos. Todas as evidências disponíveis para o tratamento de rinossinusite aguda e rinossinusite crônica com ou sem pólipos nasais em adultos e crianças são sistematicamente revisadas e são propostas vias de atendimento integrado baseadas em evidências. Apesar dos aumentos consideráveis na quantidade de publicações de qualidade nos últimos anos, ainda há um grande número de questões clínicas práticas. Foi acordado que a melhor maneira de abordar essas questões era a realização de um exercício Delphi. Os resultados foram integrados nas respectivas seções. Por último, mas não menos importante, estão incluídos conselhos para pacientes e farmacêuticos e uma nova lista de necessidades de pesquisa.

O documento completo pode ser baixado gratuitamente no site desta revista: http://www.rhinologyjournal.com.

Para citar este artigo: Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 Rhinology. 2020 Suppl. 29: 1-464.

Palavras-chave MeSH: Doenças dos Seios Paranasais, Pólipos Nasais, Terapêutica, Diagnóstico, Asma, Prevenção e Controle.

European Rhinologic Society

Agradecimentos

Agradecemos a Polly Chester, Wilfred Germeraad, Julija Keslere e Nina Liberda pela edição e composição do documento; Jacqueline Schaffer, Benoit Pugin e Sietze Reitsma, pelas belas ilustrações, e Klementina Avdeeva, Bella Zsolt, Shokrollah Farrokhi, Eri Mori e Yuan Zhang, pela tradução dos trabalhos. Agradecemos particularmente à European Rhinologic Society por sua generosidade em fazer com que o EPOS2020 veja a luz.

Conteúdos

1.	**Resumo, incluindo vias de atendimento integrado**	**1**
1.1.	Sumário	1
1.2.	Classificação, definições e terminologia	1
1.3.	Impacto da rinossinusite aguda e crônica	5
1.4.	Rinossinusite aguda, incluindo resfriado comum e RSA recorrente em adultos e crianças	6
1.5.	Epidemiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia e diagnóstico de RSC	10
1.6.	Tratamento da rinossinusite crônica em adultos	15
1.7.	Rinossinusite crônica pediátrica	20
1.8.	Doenças concomitantes na rinossinusite crônica	21
1.9.	Participação do paciente, predição, medicina de precisão e implementação	25
1.10.	Perspectiva farmacêutica sobre rinossinusite	27
1.11.	Prioridades de pesquisa em rinossinusite	27
1.12.	Métodos utilizados no EPOS2020	27
2.	**Classificação, definição e terminologia**	**31**
2.1.	Definições	31
2.2.	Classificação da RSC	32
2.3.	Duração (adultos e crianças)	32
2.4.	Gravidade da doença	34
2.5.	Exacerbação vs. recorrência	34
2.6.	Controle e falha	34
2.7.	Fenótipo	34
2.8.	Endótipo	35
2.9.	Comorbidades	35
2.10.	Terapia médica	35
2.11.	Terapia cirúrgica	35
2.12.	Medicina de precisão vs. medicina personalizada	35
2.13.	Impacto da rinossinusite	35
2.14.	Idade	35
2.15.	Vias de atendimento integrado	36
2.16.	Recalcitrante vs. refratário ao tratamento	36
2.17.	Ducha nasal/ lavagem/irrigação/ enxágue	36
2.18.	Imunomodulação e imunoterapia	36
2.19.	Alergia	36
2.20.	Duração da antibioticoterapia	36
2.21.	Outras definições	37
2.22.	Conceito de Controle de RSC	37
3.	**Impacto da rinossinusite aguda e crônica**	**45**
3.1.	Qualidade de vida (QV)	45
3.2.	Custos da rinossinusite	47
4.	**Rinossinusite aguda incluindo resfriado comum e RSAR em adultos e crianças**	**53**
4.1.	Epidemiologia da rinossinusite aguda (RSA)	53
4.2.	RSA recorrente (RSAR)	56
4.3.	Fatores associados à RSA e RSAR	57
4.4.	Fisiopatologia da RSA	59

4.5. Diagnóstico e diagnóstico diferencial de RSA em adultos e crianças 63
4.6. Tratamento médico da RSA 67
4.6.1. Introdução 67
4.6.2. Tratamento da rinossinusite viral aguda (resfriado comum) 67
4.6.3. Antibióticos orais - ciclos de curta duração 73
4.6.4. Corticosteroide nasal em rinossinusite aguda pós-viral 81
4.6.5. Corticosteroides orais 87
4.6.6. Anti-histamínicos (orais e locais) 87
4.6.7. Anti-leucotrienos 87
4.6.8. Descongestionantes nasais 89
4.6.9. Salina 90
4.6.10. Inalação de vapor 90
4.6.11. Intervenções Físicas 90
4.6.12. Lisados bacterianos 90
4.6.13. Homeopatia 91
4.6.14. Compostos à base de plantas 92
4.6.15. Vacinação 94
4.6.16. Hialuronato de sódio 94
4.6.17. Mucolíticos 94
4.7. Complicações da rinossinusite aguda bacteriana (RSAB) 95

5. Epidemiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia, e diagnóstico de RSC 115
5.1. Epidemiologia e fatores predisponentes da RSC 115
5.2. Fisiopatologia da rinossinusite crônica com e sem polipose nasal 123
5.3. Diagnóstico e diagnóstico diferencial 147
5.3.1. Rinite alérgica e não alérgica 147
5.3.2. Distúrbios olfativos 147
5.3.3. Dor facial 150
5.3.4. Diagnóstico e diagnóstico diferencial. 152
5.3.5. Ferramentas de diagnóstico 152

6. Tratamento da rinossinusite crônica em adultos 205
6.1. Tratamento Clínico 205
6.1.1. Antibióticos orais de curto prazo para rinossinusite crônica (RSC) e exacerbações da RSC 205
6.1.2. Antibióticos a longo prazo 209
6.1.3. Antibióticos tópicos 213
6.1.4. Antibióticos intravenosos 216
6.1.5. Corticosteroides nasais 216
6.1.6. Implantes com liberação de corticosteroides 234
6.1.7. Ciclos curtos de corticosteroides sistêmicos 236
6.1.8. Anti-histamínicos (orais e tópicos) 239
6.1.9. Anti-leucotrienos 240
6.1.10. Descongestionantes 242
6.1.11. Solução Salina 242
6.1.12. Tratamento com aspirina após dessensibilização (TAPD) em DREA 252
6.1.13. Antimicóticos 256
6.1.14. Anti-IgE 259
6.1.15. Anti-IL5 261
6.1.16. Anti-IL4 / IL13 263

6.1.17. Probióticos 266
6.1.18. Medicamentos mucoativos 266
6.1.19. Tratamento à base de plantas 267
6.1.20. Medicina tradicional chinesa e acupuntura 269
6.1.21. Furosemida tópica e verapamil oral 269
6.1.22. Capsaicina 271
6.1.23. Inibidores da bomba de prótons em pacientes com DRGE 271
6.1.24 Lisados bacterianos 272
6.1.25. Homeopatia 273
6.1.26. Fototerapia 274
6.1.27. Filgastrim (r-met-HuG-CSF) 274
6.1.28. Barreiras tópicas, por exemplo, algas - carrageninas 275
6.1.29. Prata colodial 275
6.1.30. Imunoterapia 275
6.1.31. Novos potenciais que não estão no mercado hoje 275
6.1.32. Tratamento para RSC durante a gravidez 278
6.2. Tratamento cirúrgico 278
6.2.1. Cirurgia endoscópica primária 278
6.2.2. Cirurgia endoscópica de revisão 300
6.2.3. Indicações para cirurgia externa 305
6.2.4. Medidas perioperatórias para melhorar a cirurgia 308
6.2.5. Consentimento informado/informações do paciente em RSC 314
6.2.6 Treinamento em cirurgia 316
6.2.7. Medicação perioperatória 317

7. Rinossinusite crônica pediátrica 349
7.1. Epidemiologia, fatores predisponentes e comorbidades 349
7.2. Fisiopatologia 354
7.3. Diagnóstico e diagnóstico diferencial 356
7.4. Tratamento da RSC pediátrica e comorbidades 359

8. Doenças concomitantes em pacientes com rinossinusite crônica 369
8.1. Papel da alergia na rinossinusite crônica 369
8.2. Imunodeficiências e seu papel na RSC 371
8.3 Doenças da vias aéreas inferiores, incluindo asma e sua relação com a RSC 373
8.4. Fibroce Cística 375
8.5 Discinesia Ciliar Primária (DCP) 378
8.6. Rinossinusite Fúngica 380
8.7. Vasculites, doenças granulomatosas e seu papel na RSC 392

9. Participação do paciente, previsão, medicina de precisão e implementação 413
9.1. Participação do paciente na RSC 413
9.2. O que significa o EPOS 2020 para os pacientes? 415
9.3. Prevenção de doenças 416
9.4. Predição 423
9.5. Medicina de precisão 425
9.6. Implementação 426

10. Perspectiva do farmacêutico sobre rinossinusite 433
10.1. Diferenciando rinite e rinossinusite no ambiente de farmácia comunitária 433
10.2. Distribuição e uso de antibióticos sem prescrição em IVAS 433
10.3 Tratamento de rinite e rinossinusite na farmácia 436
10.4. Quando e como encaminhar a um médico ou especialista (ENT) 439
10.5. Conselhos aos farmacêuticos sobre como explicar aos pacientes como usar medicamentos 439

11. Necessidades e agenda de pesquisa para a próxima década 445
11.1. Introdução 445
11.2. Classificação e definição 445
11.3. Lacunas em rinossinusite aguda e rinossinusite crônica 445
11.4. Rinossinusite aguda incluindo resfriado comum e RSA recorrente em adultos e crianças 445
11.5. Epidemiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia e diagnóstico da RSC 446
11.6. Tratamento da rinossinusite crônica em adultos 448
11.7. Rinossinusite crônica pediátrica 449
11.8. Doenças concomitantes em pacientes com rinossinusite crônica 449
11.9. Participação do paciente, predição, medicina de precisão e implementação 450
11.10. Perspectiva do farmacêutico sobre rinossinusite 450
11.11. Princípios gerais 450

12. Métodos usados no EPOS2020 451
12.1. Introdução 451
12.2. Métodos de pesquisa para identificar ERSC 451
12.3. Rodadas Delphi 453
12.4. Divulgação e atualizações futuras 453
12.5. Independência editorial 454
12.6. Detalhes das estratégias de pesquisa usadas 454

13. Declarações dos autores 463

Abreviaturas

15LO	15 lipoxigenase
15-HETE	Ácido 15-hidroxieicosatetraenóico
(Aichi/7)	Subtipo de vírus da gripe A
AAO-HNS	Academia Americana de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço
ABPA	Aspergilose broncopulmonar alérgica
ACQ-7	Questionário de Controle da Asma-7
ACTH	Hormônio adrenocorticotrópico
AdeV	Adenovírus
AIA	Asma induzida por aspirina
Ain	Anestesia inalatória
ANCA	anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos
AINH	Anti-inflamatórios Não Esteroides
anti IgE	Anti-imunoglobulina E
APC	Célula apresentadora de antígeno
AQLQ	Questionário de Qualidade de Vida em Asma
ATA	Asma tolerante à aspirina
B.i.d.	Duas vezes por dia
BAFF	Fator de ativação de células B
BCC	Sinuplastia com balão
BNO 1016	Bionorica 1016
B-SIT	Teste Breve de Identificação de Olfato
BUD	Budesonida
CBCT	TC cone beam
CC16	Proteína 16 de célula de Clara
DACC	Doença Atópica do Compartimento Central
CCCRC	The Connecticut Chemosensory Clinical Research Center
CDe	Células dendríticas
CD	Clusters de diferenciação
CE	corticoesteroide
CENS	Cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais
CEp	Célula epitelial
CEn	Células epiteliais nasais
CFTR	gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística
CG	Clínicos Gerais
CIN spray	Corticosteroide intranasal spray
CNB	Curativo nasal biodegradável
CT	Tomografia computadorizada
CTL	Linfócitos T citotóxicos
CVF	Capacidade vital forçada
CXCL11	Ligante de quimiocina CXC
cysLTs	Cisteinil-leucotrienos
D	Desflurano
DA	Dessensibilizaçao com aspirina
DCCP	Controlado placebo, duplo-cego
DCP	Discinesia dos cílios primários
dd	Dosagem diária
DMI	Diferença mínima importante
DMP	Diferença média padrão
DNA	acido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DREA	Doença respiratória exacerbada por Aspirina e anti-inflamatórios não hormonais
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
DRS	Dexa-Rhinospray
EA	Evento adverso
EARSC	Exacerbação aguda de rinossinusite crônica
EBV	Vírus de Epstein-Barr
ECA	Enzima conversora de angiotensina
ECP	Proteína catiônica eosinofílica
ECR	Ensaio clínico randomizado
EDCCP	Estudo duplo-cego, controlado placebo
EESS	ESS estendida
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
EMB	Espessamento da membrana basal
EMP1	Proteína 1 da membrana do epitélio
EMT	Transição epitelial para mesenquimal
eNOS	NOS endotelial
EPCU	Ensaio controlado por placebo, cego e único
EPN	Escore de pólipo nasal
EPOS	Position Paper Europeu sobre Rinossinusite e Pólipos Nasais
Eq-5D	EuroQol -5D
ERC	Ensaio randomizado cego
ESP	Escore de sintomas principais
EXS	Cirurgia sinusal externa
EV	Enterovírus
EVA	Escala Visual Analógica
F	Fentanil
FCi	Fibrose cística
FC	Frequência cardíaca
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (EUA)
FN	Fator nuclear
FNS	Spray nasal Furoato
FOXP3	Forkhead Box P3
FPa	Fumante passivo
FP	Propionato de fluticasona
FPANS	Spray nasal aquoso de propionato de fluticasona
FPND	Gotas nasais de propionato de fluticasona
FPNS	Spray nasal de propionato de fluticasona
Ga2LEN	Rede Europeia Global de Alergia e Asma
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
GEPA	Granulomatose eosinofílica com polangiite

GPA	Granulomatose com poliangiite
GINA	Iniciativa Global para Asma
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos
GPCRs	Receptores acoplados à proteína G
GPN	gotejamento pós-nasal
GWAS	Estudo de associação ampla do genoma
H3N2	Subtipo de vírus da gripe A
HB	Hemoglobina
HHV-6	Vírus do Herpes Humano-6
HLA	Antígeno leucocitário humano
HLA-MHC	Antígeno leucocitário humano - principal complexo de histocompatibilidade
HMPV	Metapneumovírus humano
HNS	Solução salina hipertônica normal
HOCl	Ácido Hipocloroso
HPA	Hipotalâmico-Pituitária-Adrenal
HPF	Campo de alta potência
Hpi	Horas pós-infecção
HPV	Papilomavírus humano
HRQL	Qualidade de vida relacionada com saúde
HSV1	Vírus Herpes Simplex-1
I	Isoflurano
i.v.	Intravenoso
I2	medida de heterogeneidade
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular-1
ICHD	Classificação Internacional da Enxaqueca
ICOR	Declaração de Consenso Internacional sobre Rinossinusite
ICP	Via de atendimento integrado
ICV	Imunodeficiência Comum Variável
IFI6	Proteína induzível alfa por interferon 6
IFIH1	Interferon Induzido Com Domínio C da Helicase 1
IFN	Interferon
IFV	Vírus de influenza
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
IL-5Ra	Receptor alfa de interleucina-5
ILC	Célula linfoide inata
IMOS	Escala Integrada de Resultados em Medicina
Inkt	Natural killer T invariante
iNOS	Óxido nítrico induzível
IP	Imunodeficiência primária
IP-10	Proteína 10 induzida por interferon gama
IT	Imunoterapia
ITa	Imunoterapia específica para alérgenos
ITS	Espaçador interno transcrito
ITT	Intenção de tratar
IVAS	Infecção do trato respiratório superior
KNHANES	Pesquisa nacional coreana sobre exames de saúde e nutrição
LBA	Lavagem broncoalveolar
LGALS3BP	Precursor da proteína de ligação à galectina-3
LK	Lund-Kennedy
LKES	Pontuação de endoscopia de Lund-Kennedy
LM	Lund-Mackay
LMS	Pontuação Lund-Mackay
LR	Razão de verossimilhança
LY6E	Membro da família E do antígeno linfocitário 6
MAIT	T invariante associado à mucosa
MARS	Instrumento de medição de rinossinusite aguda
MCA2	Área transversal mínima 1
MCC	Depuração mucociliar
MCT	Tempo de depuração mucociliar
MD	Diferença média
MDCT	TC multi-detector
MF	Furoato de mometasona
MFNS	Spray nasal de furoato de mometasona
MH	Mantel Haenszel
MII	Impedância intraluminal multicanal
MIST	Técnica sinusal minimamente invasiva
MM	Meato médio
MMP	Metaloproteinase da matriz
MOH	Cefaleia por uso excessivo de medicamentos
MPO	Mieloperoxidase
mRNA	Ácido ribonucleico do mensageiro
MRSA	*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina
MSCT	TC multislice
MUC5AC	Mucin 5AC
mUV/VIS	Mix de Luz ultravioleta e visível
NAPT	Teste de provocação nasal com alérgenos
NC	Neurocirurgia
NDS	nenhuma diferença significativa
NIH	Instituto Nacional de Saúde
NK	Natural killer
NO	Óxido nítrico
NOSE	Avaliação dos sintomas de obstrução nasal
NSS	Escala de sintomas nasais e sinusais
O.d.	Uma vez por dia
OERPs	Potenciais olfativos relacionados a eventos
OM-85-BV	Lisado bacteriano Broncho-Vaxon
ONG	Ouvido, nariz e garganta
OR	Odds ratio
ORL	Otorrinolaringologia
OTC	Over-the-counter (vendido sem prescrição médica)
OUT	Unidade taxonômica operacional
P	Propofol
PA	Pressão arterial
PAC	Pólipo antrocoanal
PARP12	Poli (ADP-Ribose) Polimerase

PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCV7	Vacina pneumocócica conjugada
PD-1	Morte celular programada-1
PEA	Álcool etílico fenílico
PEIXE	Hibridização in situ por fluorescência
PFE	Fluxo expiratório pulmonar
PFEm	Taxa de fluxo expiratório máximo
PG	Prostaglandina
PIO	Pressão intraocular
PIV	Vírus da parainfluenza
PMN	Neutrófilos polimorfonucleares
PN	Pólipos nasais
PNAd	Adresina do linfonodo periférico
PNIF	Pico de fluxo inspiratório nasal
POSE	Escore de endoscopia no seio perioperatório
PROMS	Medidas de resultados informadas pelo paciente
PRRs	Receptores de reconhecimento de padrões
PRSC	Pesquisa de sinusite crônica
QV	Qualidade de vida
R	remifentanil
RA	Rinite alérgica
RAL	Rinite alérgica local
RAN	Rinite não alérgica
RANTES	Regulado na ativação, expresso em células T normais e secretado
RAST	Teste Alergosorbente de Rádio
REAH	hamartoma adenomatóide epitelial respiratório
RENA	Rinite não alérgica eosinofílica
RENAM	Rinite não alérgica com eosinófilos e mastócitos
rG-CSF	Factor estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes
RIG-1	gene induzível pelo ácido retinóico 1
RM	ressonância magnética
RNA	acido ribonucleico
RNAM	Rinite não alérgica com mastócitos
RNAN	Rinite não alérgica com neutrófilos
RQLQ	Questionário de Qualidade de Vida em Rinoconjuntivite
RR	Risco relativo
RS	Rinossinusite
RSA	Rinossinusite aguda
RSAB	Rinossinusite bacteriana aguda
RSAR	Rinosinusite aguda recorrente
RSC	Rinossinusite crônica
RSCcPN	Rinossinusite crônica com polipose nasal
RSCe	RSC eosinofílica
RSCne	RSC não-eosinofílica
RSCsPN	Rinossinusite crônica sem polipose nasal
RSDI	Índice de Incapacidade de Rinossinusite
RSFA	Rinossinusite fúngica alérgica
RSFI	Rinossinusite fúnfica invasiva
RSOM-31	Medida de desfechos em rinossinusite-31
RSpV	Rinossinusite pós-viral
RSV	Vírus sincicial respiratório
RTP4	Proteína 4 do transportador de receptor
RV	Rinovírus
S	Sevoflurano
SCCs	Células quimiosensoriais solitárias
Sct	Tempo de liberação da sacarina
SCUAD	Doença crônica grave das vias aéreas superiores
SF-12	Short Form (12) Pesquisa em Saúde
SF-36	Short Form (36) Pesquisa em Saúde
SIA	Avaliação da gravidade do seio
sIgE	IgE específica
SNAQ	Questionário sino-nasal
SNOT	Teste de resultado sino-nasal
SNPS	Polimorfismos de nucleotídeo único
SOL IL-5Ra	Interleucina-5 Receptora Solúvel Alfa
SPA	Proteína surfactante A
SPGB	Bloqueio do gânglio esfenopalatino
ssDNA	DNA de fita simples
SSH	Solução salina hipertônica
SSMM	Solução de sal do Mar Morto
SSN	Solução salina nasal
SSS	Pontuação de gravidade da sinusite
STT	Tempo de trânsito da sacarina
TAME	Atividade de cloridrato-esterase de éster metílico da P-tosil-l-arginina
TAPD	Tratamento com aspirina após dessensibilização
TGF	Fator de crescimento transformador
Th	Tipo helper
TIVA	Anestésico intravenoso total
TLR	Receptor do tipo Toll
TNF	Fator de necrose tumoral
t-PA	Ativador de tecido plasminogênio
Treg	T regulatório
TSLP	Linfopoietina do estroma tímico
TSS	Escore total de sintomas
UPSIT	Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
VCAM	Molécula de adesão celular vascular
VEF	Volume expiratório forçado
VHS	Velocidade de hemossedimentação
ZBP1	Proteína de ligação com CEP 1
ZO-1	Zonula occludens-1

1. Resumo, incluindo vias de atendimento integrado

1.1 Sumário

O Position Paper Europeu sobre Rinossinusite e Pólipos Nasais 2020 é a atualização de documentos semelhantes baseados em evidências publicados em 2005, 2007 e 2012[1-3]. O objetivo principal da diretriz EPOS2020 é fornecer recomendações revisadas, atualizadas e claras baseadas em evidências, e caminhos de atendimento integrados em RSA e RSC. O EPOS2020 fornece uma atualização da literatura publicada e dos estudos realizados nos oito anos desde a publicação do Position Paper do EPOS2012 e aborda áreas não extensivamente cobertas no EPOS2012, como RSC pediátrica e cirurgia sinusal. O EPOS2020 também envolve novos agentes, incluindo farmacêuticos e pacientes, e aborda novos usuários-alvo que se envolveram mais no manejo e tratamento da rinossinusite desde a publicação do último documento do EPOS, incluindo farmacêuticos, enfermeiros, prestadores de cuidados especializados e até os próprios pacientes, que se auto-medicam com frequência crescente. O documento fornece sugestões para futuras pesquisas nessa área e oferece orientações atualizadas para definições e medições de resultados em pesquisas em diferentes contextos.

O EPOS2020 contém capítulos sobre definições e classificação em que caracterizamos um grande número de termos e indicamos termos preferenciais. Propõe-se uma nova classificação da RSC em RSC primária e secundária e posterior divisão em doença localizada e difusa, baseada na distribuição anatômica. Existem capítulos extensos sobre epidemiologia e fatores predisponentes, mecanismos inflamatórios, diagnóstico (diferencial) de dor facial, rinite alérgica, genética, fibrose cística, doença respiratória exacerbada por aspirina, imunodeficiências, rinossinusite fúngica alérgica e a relação entre vias aéreas superiores e inferiores. Os capítulos sobre rinossinusite aguda e crônica pediátrica foram totalmente reescritos. Todas as evidências disponíveis para o tratamento da rinossinusite aguda e rinossinusite crônica com ou sem pólipos nasais em adultos e crianças são sistematicamente revisadas e são propostas vias de atendimento integradas, baseadas nas evidências. Apesar dos aumentos consideráveis na quantidade de publicações de qualidade nos últimos anos, ainda há um grande número de questões clínicas práticas. Foi acordado que a melhor maneira de abordá-las era realizar um exercício Delphi, que é uma técnica de comunicação estruturada, originalmente desenvolvida como um método sistemático e interativo de previsão, que conta com um painel de especialistas. O grupo EPOS2020 priorizou primeiro as áreas a serem consideradas, como resultado das quais nos concentramos em questões de diagnóstico em primeira instância. Os resultados foram integrados nas respectivas seções. Finalmente, mas não menos importantes, estão incluídos conselhos para pacientes e farmacêuticos e uma nova lista de necessidades de pesquisa.

1.2 Classificação, definições e terminologia

1.2.1 Introdução

A rinossinusite é uma condição comum na maior parte do mundo, levando a um ônus significativo para a sociedade em termos de consumo de saúde e perda de produtividade[4-7]. A rinossinusite aguda (RSA) tem uma prevalência em um ano de 6 a 15% e geralmente é a consequência de um resfriado comum. A RSA é geralmente uma doença autolimitada, mas as complicações graves que levam a situações de risco de vida e até a morte têm sido descritas[8]. É um dos motivos mais comuns para a prescrição de antibióticos e o manejo adequado é extremamente pertinente no contexto da crise global de resistência aos antibióticos[9]. A rinossinusite crônica (RSC) é um problema de saúde significativo e afeta 5-12% da população em geral. As principais definições estão resumidas abaixo. Para mais definições, consulte o capítulo 2.

1.2.2 Definição clínica de rinossinusite

1.2.2.1 Definição clínica de rinossinusite em adultos

A rinossinusite em adultos é definida como:

- inflamação do nariz e dos seios paranasais caracterizada por dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou secreção nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):
  ± dor/pressão facial
  ± redução ou perda do olfato e
- sinais endoscópicos de:
  - pólipos nasais e / ou
  - secreção mucopurulenta principalmente do meato médio e / ou
  - edema / obstrução da mucosa principalmente no meato médio e / ou
- alterações na TC:
  - alterações da mucosa dentro do complexo ostiomeatal e/ou seios

1.2.2.2 Definição clínica de rinossinusite em crianças

A rinossinusite pediátrica é definida como:

- presença de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou secreção nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):
  ± dor / pressão facial ± tosse e também
- sinais endoscópicos de:
  - pólipos nasais e/ou
  - secreção mucopurulenta principalmente do meato médio e/ou
  - edema / obstrução da mucosa principalmente no meato médio e/ou

- alterações na TC:
  - alterações da mucosa dentro do complexo ostiomeatal e/ou seios

1.2.2.3 Definição para estudos epidemiológicos e Clínica Geral

Para estudos epidemiológicos e prática geral, a definição é baseada na sintomatologia geralmente sem exame otorrinolaringológico ou radiologia. Estamos cientes de que isso fornecerá uma superestimação da prevalência devido à sobreposição com rinite alérgica e não alérgica[56-58].

1.2.2.4 Rinossinusite aguda (RSA) em adultos. A rinossinusite aguda em adultos é definida como:

início súbito de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio / obstrução / congestão nasal ou secreção nasal (gotejamento nasal anterior / posterior):

- ± dor / pressão facial
- ± redução ou perda de olfato

por <12 semanas;
com intervalos livres de sintomas, se o problema for recorrente, com validação por telefone ou entrevista.

1.2.2.5 Rinossinusite aguda em crianças

Rinossinusite aguda em crianças é definida como: início súbito de dois ou mais dos sintomas:

- bloqueio nasal/obstrução/congestão
- ou secreção nasal descolorida
- ou tosse (diurna e noturna)

por <12 semanas;
com intervalos livres de sintomas se o problema for recorrente; com validação por telefone ou entrevista.

Perguntas sobre sintomas alérgicos (por exemplo, espirros, rinorreia aquosa, prurido nasal e coceira nos olhos lacrimejantes) devem ser incluídas.

1.2.2.5 Rinossinusite aguda recorrente (RSAR)

A RSA pode ocorrer uma ou mais de uma vez em um período de tempo definido. Isso geralmente é expresso como episódios / ano, mas com resolução completa dos sintomas entre os episódios.
A RSA recorrente (RSAR) é definida como ≥ 4 episódios por ano com intervalos livres de sintomas[42,78].

1.2.2.6 Definição de rinossinusite crônica em adultos

A rinossinusite crônica (com ou sem pólipos nasais) em adultos é definida como:
presença de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio / obstrução / congestão nasal ou secreção nasal (gotejamento nasal anterior / posterior):

- ± dor / pressão facial;
- ± redução ou perda de olfato;

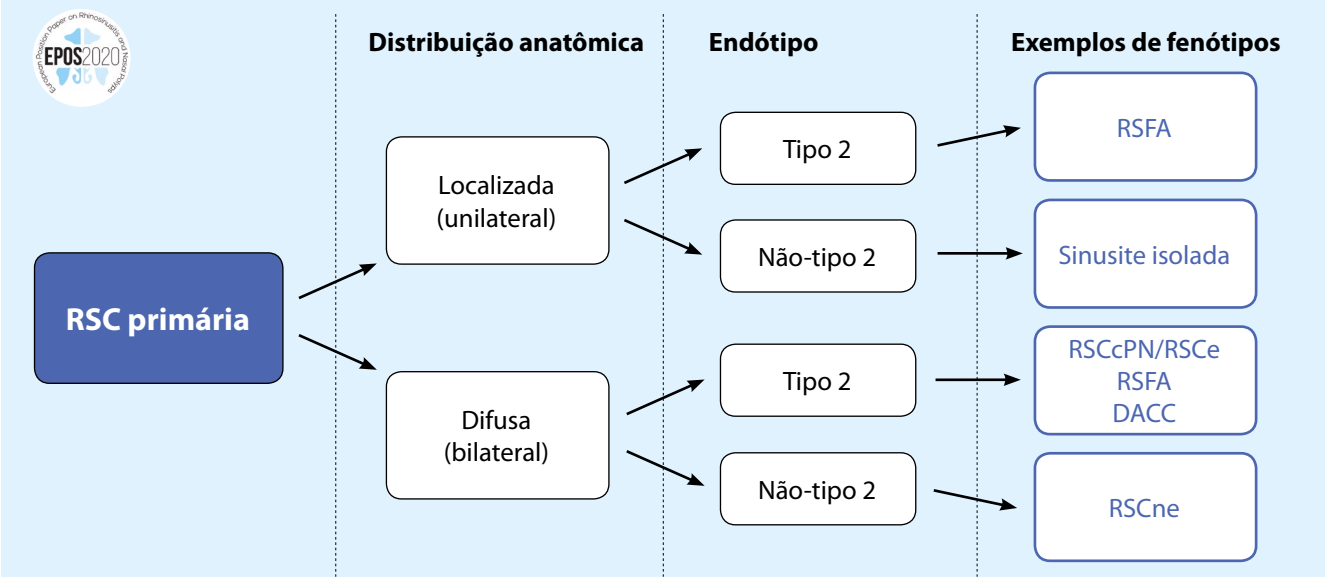
por ≥12 semanas;
com validação por telefone ou entrevista.

Perguntas sobre sintomas alérgicos (por exemplo, espirros, rinorreia aquosa, irritação nasal e olhos lacrimejantes) devem ser incluídas.

1.2.2.7 Definição de rinossinusite crônica em crianças

A rinossinusite crônica (com ou sem pólipos nasais) em crianças é definida como:
presença de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser obstrução/obstrução/congestão nasal ou secreção nasal (gotejamento nasal anterior/posterior):

Figura 1.2.1. Classificação de RSC primária (Adaptado de Grayson et al. [154])



RSFA - rinossinusite fúngica alérgica; DACC - doença atópica do compartimento central; RSCcPN - rinossinusite crônica com polipose nasal; RSCe - RSC eosinofílica; RSCne - RSC não-eosinofílica.

- ± dor facial/pressão;
- ± tosse;

por ≥12 semanas;
com validação por telefone ou entrevista.

1.2.2.8 Definição de rinossinusite de difícil tratamento

É definida como pacientes com sintomas persistentes de rinossinusite, apesar do tratamento apropriado (medicação e cirurgia recomendadas). Embora a maioria dos pacientes com RSC possa obter controle, alguns pacientes não o fazem, mesmo com terapia e cirurgia médicas máximas.

Pacientes que não atingem um nível aceitável de controle, apesar da cirurgia adequada, de tratamento com corticosteroide intranasal e até de dois curtos ciclos de antibióticos ou corticosteroides sistêmicos no último ano, podem ser considerados como rinossinusite de difícil tratamento.

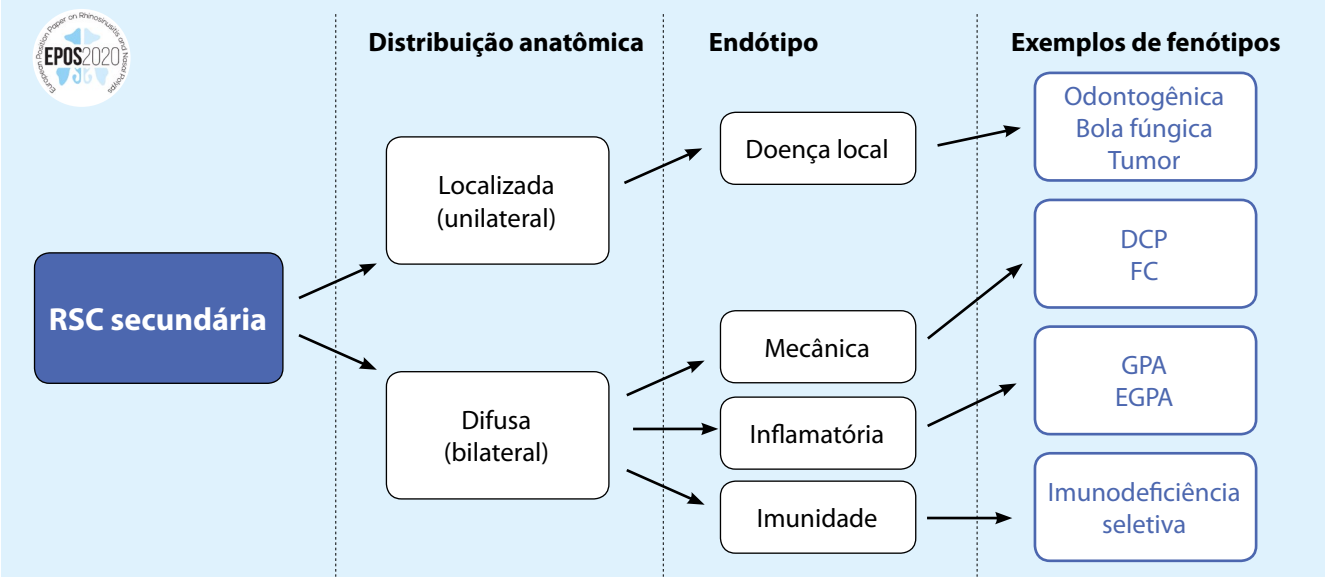
Nenhuma alteração foi feita em comparação com o EPOS2012 na definição de gravidade ou em aguda versus crônica[3]. Para rinossinusite aguda, o termo RSA compreende RSA viral (resfriado comum) e RSA pós-viral. No EPOS2007, o termo 'RSA não viral' foi escolhido para indicar que a maioria dos casos de RSA não é bacteriana. No entanto, este termo aparentemente levou a confusão e, por essa razão, decidimos no EPOS2012 escolher o termo 'RSA pós-viral' para expressar o mesmo fenômeno. A rinossinusite crônica é tradicionalmente classificada em rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) e sem pólipos nasais (RSCsPN). RSCcPN: rinossinusite crônica como definida acima e pólipos bilaterais, visualizados endoscopicamente no meato médio; e RSCsPN: rinossinusite crônica como definida acima e ausência de pólipos visíveis no meato médio, se necessário após descongestionante. Esta definição aceita que exista um espectro de doença na RSC que inclua alteração polipoide nos seios da face e/ou meato médio, mas exclua aqueles com doença polipoide que se apresenta na cavidade nasal para evitar sobreposição. Além disso, tornou-se progressivamente claro que a RSC é uma doença complexa que consiste em diversas variantes de doenças com diferentes fisiopatologias subjacentes[10,11]. Os fenótipos não fornecem uma visão completa de todos os mecanismos fisiopatológicos celulares e moleculares subjacentes da RSC, que se tornam cada vez mais relevantes devido à associação variável com comorbidades como asma e capacidade de resposta a diferentes tratamentos, incluindo corticosteroides, cirurgia e agentes biológicos[12-15]. Uma melhor identificação de endótipos pode permitir a individualização da terapia a ser direcionada contra os processos patofisiológicos do endótipo de um paciente, com potencial para tratamento mais eficaz e melhores resultados.

1.2.3 Classificação da RSC

O grupo diretor do EPOS2020 optou por olhar a RSC em termos de primária e secundária (Figuras 1.2.1. e 1.2.2.) E dividir cada uma em doença localizada e difusa com base na distribuição anatômica. Na RSC primária, a doença é definida pelo endótipo, seja do tipo 2 ou não do tipo 2 (ver 1.5.2.2.).

A RSC primária clinicamente localizada é então subdividida em dois fenótipos - rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) ou uma sinusite isolada. Para RSC difusa, os fenótipos clínicos são predominantemente RSCe e RSCne, determinados pela quantificação histológica dos números de eosinófilos, isto é, número / campo de alta potência que o painel do EPOS concordou em ser de 10 / hpf (400x) ou superior.

Figura 1.2.2. Classificação de RSC secundária (Adaptado de Grayson et al.[154])



RSC, rinossinusite cronica; DCP, discinesia ciliar primária; FC, fibrose cística; GPA, granulomatose com poliangeite (D.Wegener); GEPA, granulomatose eosinofilica com poliangeite (D. de Churg Strauss).

Figura 1.2.3. Avaliação do controle clínico da RSC.

EPOS 2020: Avaliação do controle clínico da RSC (no ultimo mês)

	Controlado (todas as abaixo)	**Parcialmente controlado** (pelo menos 1 presente)	**Não-controlado** (3 ou mais presentes)
Obstrução nasal[1]	**Ausente ou sem incômodo**[2]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]
Rinorréia anterior e posterior[1]	**Pouca quantidade e mucóide**[2]	**Mucopurulenta na maioria dos dias da semana**[3]	**Mucopurulenta na maioria dos dias da semana**[3]
Dor ou pressão facial[1]	**Ausente ou sem incômodo**[2]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]
Olfato[1]	**Normal ou discretamente alterado**[2]	**Diminuído**[3]	**Diminuído**[3]
Distúrbio do sono ou fadiga[1]	**Ausente**[2]	**Presente**[3]	**Presente**[3]
Endoscopia nasal (se disponível)	**Mucosa saudável ou quase saudável**	**Mucosa doente**[4]	**Mucosa doente**[4]
Medicação de resgate (nos últimos 6 meses)	**Sem necessidade**	**Necessidade de 1 ciclo de medicação de resgate**	**Sintomas (como acima) persistem após medicações de resgate**

[1] Sintomas de RSC; [2] Para pesquisa EVA menor ou igual a 5; [3] Para pesquisa EVA maior que 5; [4] Mostrando pólipos nasais, secreção mucopurulenta ou mucosa inflamada.

RSC - rinossinusite crônica; EVA - escala analógica-visual.

Para a RSC secundária, novamente, a divisão é localizada ou difusa e, em seguida, considerada por quatro categorias, dependendo da doença local, fatores mecânicos, inflamatórios e imunológicos. Daí uma variedade de fenótipos clínicos são incluídos, como mostrado.

Houve alguma discussão sobre um possível termo genérico de 'rinossinusite fúngica eosinofílica', mas foi acordado que a rinossinusite fúngica 'alérgica' deve ser mantida como o termo principal devido ao uso comum, reconhecendo que nem todos os casos têm evidências de uma reação alérgica a fungos, por exemplo, um teste cutâneo positivo e/ou IgE específica (consulte também o capítulo 8.6).

1.2.4 Outros termos de consenso relacionados ao tratamento

Dos muitos termos usados em relação à suficiência de tratamento médico antes da cirurgia, 'terapia médica apropriada' é a opção preferida do EPOS2020. Outras decisões foram o uso preferencial dos termos "irrigação" ou "lavagem" ao usar terapia salina e com relação à duração dos cursos de antibióticos, o painel do EPOS também concordou que quatro semanas ou menos seriam 'curto prazo', aceitando que em prática geral, a duração é geralmente <10 dias; e> 4 semanas seriam registradas como "longo prazo". Reconheceu-se também que o objetivo do tratamento a curto prazo era diferente do tratamento a longo prazo, pois cursos de curta duração são geralmente administrados para infecção bacteriana aguda significativa, enquanto cursos de longa duração são realizados por suas propriedades imunomoduladoras. A imunomodulação abrange todas as intervenções terapêuticas destinadas a modificar a resposta imune e é o termo geral preferido pelo EPOS2020. No tratamento da rinossinusite, engloba o uso de agentes biológicos e de macrolideos como acima. No que diz respeito à cirurgia, funcional implica restituição da fisiologia e é usualmente, embora não exclusivamente, aplicado à cirurgia endoscópica do seio. Deve atender aos seguintes critérios:

- Cria uma cavidade sinusal que incorpora o óstio natural;
- Permite ventilação sinusal adequada;
- Facilita a depuração mucociliar;
- Facilita a instilação de terapias tópicas.

Em contraste, um 'CENS completo' é definido como abertura completa do seio, incluindo etmoidectomia anterior e posterior, antrostomias médias (provavelmente grandes), esfenoidotomia e abertura frontal (por exemplo, Draf IIa). A cirurgia endoscópica ampliada é usada no mesmo contexto que ' completo "(por exemplo, Draf III), mas também pode incluir extensão além dos limites dos seios, isto é, base do crânio, órbita, pterigopalatina e fossa infratemporal. Finalmente, o termo radical também inclui a remoção significativa da mucosa inflamada / disfuncional.

1.2.5 Controle da doença

No EPOS2012, introduzimos o conceito de controle[3]. O objetivo principal de qualquer tratamento, especialmente em doenças crônicas, é alcançar e manter o controle clínico, que pode ser definido como um estado de doença em que o paciente não apresenta sintomas ou os sintomas não afetam a qualidade de vida. Na última década, foram realizados alguns estudos que tentaram validar a medida de controle proposta no EPOS2012[15-17]. Com base nesses estudos de validação, o grupo diretor do EPOS2020 acredita que os atuais critérios de controle do EPOS2012 podem superestimar a porcentagem de pacientes descontrolados. Para fins de pesquisa, recomendamos, portanto, o uso de uma escala

de EVA para todos os sintomas: "não incômodo" pode ser substituído por 'EVA ≤ 5' e 'presente/prejudicado' por 'EVA> 5'. Além disso, queremos garantir que os sintomas estejam relacionados à RSC e incluí-los na tabela. Por exemplo, uma dor de cabeça típica da enxaqueca não deve ser levada em consideração ao avaliar o controle na RSC. Os resultados dos estudos de validação também exigem validação psicométrica adicional (incluindo consistência interna, capacidade de resposta e diferenças conhecidas do grupo) (Figura 1.2.3.). Dada a importância do conceito de controle de doenças, tanto do ponto de vista clínico quanto de pesquisa, ainda existe a necessidade de um padrão-ouro para avaliar o controle da doença na RSC.

1.2.6 Exacerbação aguda da rinossinusite crônica (EARSC)

A exacerbação aguda da rinossinusite crônica (EARSC) é definida como agravamento da intensidade dos sintomas com retorno à intensidade inicial dos sintomas da RSC, geralmente após intervenção com corticosteroides e/ou antibióticos. A prevalência varia de acordo com a coorte de pacientes em estudo, estação do ano e como a exacerbação foi definida. A etiologia precisa da exacerbação aguda da RSC ainda não está clara e provavelmente é multifatorial. O papel da infecção bacteriana pode ter sido enfatizado demais no passado. Certamente, há uma falta de patógenos bacterianos das vias aéreas identificados na maioria dos pacientes com exacerbação. É possível que, já que muitos desses pacientes tenham passado por uma cirurgia sinusal, alterações pós-operatórias no microbioma criem um novo ambiente microbiano e outros patógenos estejam em jogo. A disbiose microbiana na forma de um equilíbrio alterado da flora bacteriana, em vez de um único patógeno, pode provocar uma resposta inflamatória do hospedeiro. É provável que as infecções por vírus sejam uma das principais causas de exacerbação da RSC, especialmente com evidências crescentes de que a infecção por rinovírus pode causar inflamação eosinofílica e o foco na prevenção e gerenciamento de infecções por vírus pode ser mais eficaz do que tratar infecções secundárias com antibióticos e surtos eosinofílicos com corticosteroides.

No entanto, isso ainda precisa ser investigado. Ainda faltam evidências científicas firmes na terapia do EARSC e apenas as recomendações de tratamento baseadas na experiência clínica e na opinião de especialistas estão disponíveis. No entanto, devido à natureza cíclica e autolimitada do EARSC, deve-se estar atento ao "fenômeno de regressão à média". É mais provável que um paciente procure tratamento quando estiver no pior momento; neste caso a probabilidade de melhora é alta, independentemente do tratamento, o que pode distorcer a experiência clínica do médico e tornar os ensaios clínicos sem um braço placebo pouco relevantes. Apesar desse fator de confusão, é provável que os esteroides e antibióticos continuem sendo a base do tratamento no futuro próximo, mesmo embora o papel dos antibióticos no tratamento do EARSC não seja suportado pela literatura (ver capítulo 1.6 e 6.1).

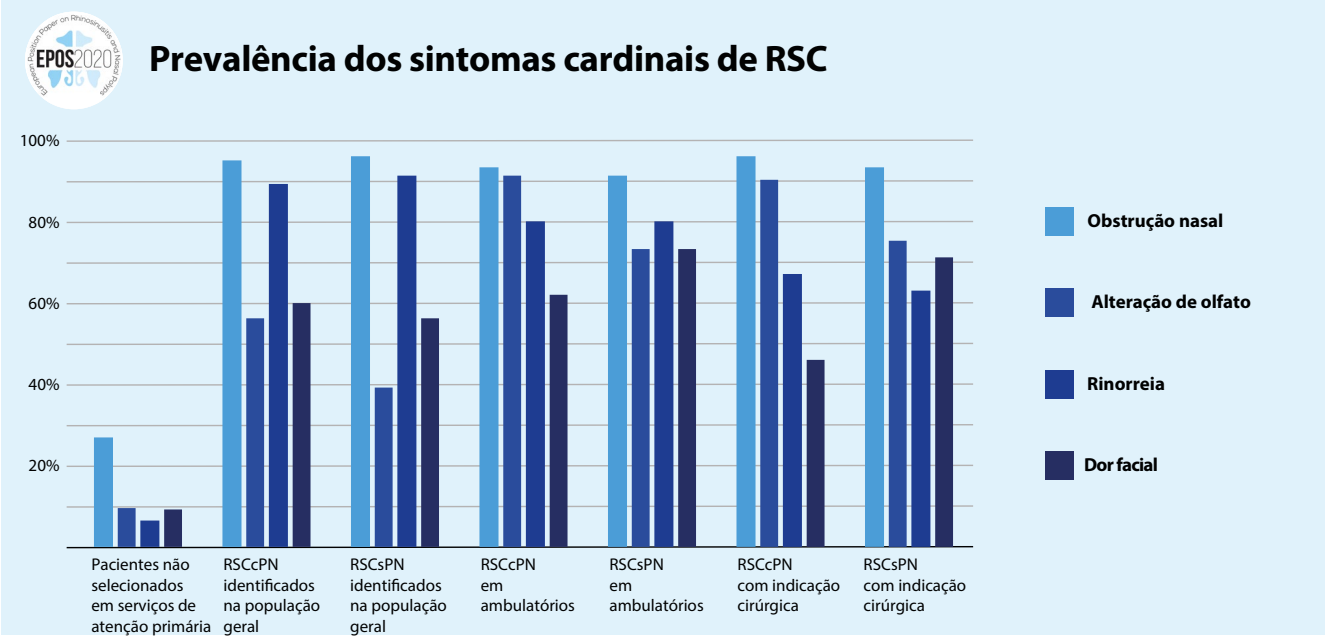
1.3 Impacto da rinossinusite aguda e crônica

O capítulo 3 cobre o ônus da rinossinusite, seu impacto na qualidade de vida e os custos, diretos e indiretos.

1.3.1 Qualidade de vida (QV)

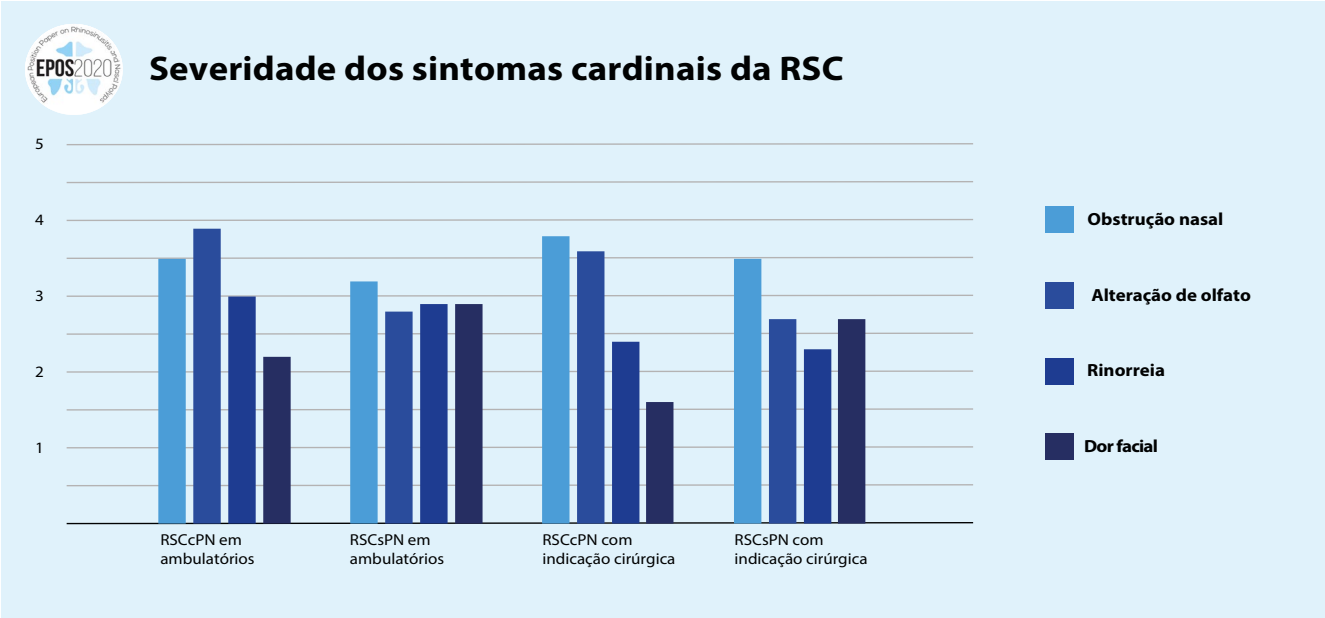
Tanto a RSA quanto a RSC estão associadas a efeitos adversos significativos na qualidade de vida, usando uma variedade de questionários válidos, incluindo o estado geral de saúde Eq-5D [18, 19] e SF36[20, 21] e SNOT16 mais rinológico específico[22] e SNOT 22[23]. A rinossinusite crônica produz maior comprometimento da qualidade de vida do que a aguda[24]. Gliklich e Metson primeiro demonstraram o impacto da RSC na qualidade de vida global, descobrindo que a RSC teve um impacto maior no funcionamento social do que a angina ou insuficiência cardíaca crônica[20]. Mais recentemente, demonstraram que os valores de utilidade em

Figura 1.3.1. Prevalência dos sintomas cardinais de RSC [25,26].



RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais.

Figura 1.3.2. Prevalência dos sintomas cardinais de RSC [25,26].



RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais.

saúde, medidos com o EQ-5D, eram inferiores à população geral e comparáveis a outras doenças crônicas como a asma[19].

Na RSC, os sintomas 'cardinais' são obstrução ou congestão nasal, secreção nasal (que pode ser anterior ou posterior), alteração no olfato e dor facial e pressão. Isso pode variar em prevalência entre pacientes não selecionados na atenção primária, pacientes com RSC na população em geral, em regime ambulatorial e aqueles submetidos à cirurgia e em gravidade entre aqueles observados em pacientes ambulatoriais e aqueles submetidos à cirurgia (Figura 1.3.1).

A obstrução nasal e a alteração no olfato e no paladar são os sintomas mais graves e prevalentes na RSCcP, enquanto na RSCsP, a obstrução nasal é novamente a mais grave, com dor facial e secreção nasal relatadas como igualmente severas e com olfato e sabor alterados[25, 26] (Figura 1.3.2.). Nos pacientes que procuram clínicas otorrinolaringológicas, a presença de sintomas cardinais apresenta um valor preditivo positivo de 39,9, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade para o diagnóstico de RSC[27].

A classificação geral dos sintomas de gravidade é obviamente altamente dependente da população estudada. Pacientes em cuidados secundários que aguardam cirurgia relatam escores médios de gravidade dos sintomas na faixa moderada a grave, com uma pontuação SNOT-22 média de 42,0 em comparação com um grupo contínuo em que foi relatado um escore médio de 9,3[23]. Os pacientes com RSCsPN apresentaram escores basais pré-operatórios mais altos (44,2) em comparação com o RSCcPN (41,0).

1.3.2 Custos da rinossinusite

Os gastos com assistência médica são significativamente maiores em rinossinusite do que em outras doenças, como úlcera péptica, asma e rinite alérgica[28]. Nos EUA, os custos diretos para o gerenciamento da RSC estão agora entre US$ 10 e US$ 13 bilhões por ano, ou US$ 2609 por paciente por ano. Na Europa, Wahid et al. relataram 2974 libras esterlinas sobre os custos dos cuidados primários e secundários extrapolados por um período de um ano em comparação com 555 libras esterlinas no grupo de controle e 304 versus despesas desembolsadas com recursos próprios [29]. Lourijsen et al. encontraram custos diretos anuais de 1501 euros por ano em um grupo de pacientes com RSCcPN [30]. No geral, a RSC leva a uma despesa direta incremental em saúde de 2500 euros por paciente por ano. Os custos diretos mais altos foram associados a pacientes com polipose recorrente após a cirurgia [31]. No entanto, embora a cirurgia seja cara, variando de US$ 11.000 nos EUA a US$ 1100 na Índia [32-34], resulta em uma redução nos custos diretos nos dois anos pós-operatórios subsequentes[35]. Os custos indiretos da rinossinusite são muito maiores que os custos diretos. Dado que 85% dos pacientes com rinossinusite são de idade ativa (faixa etária: 18 a 65 anos), custos indiretos, como ausência de dias úteis (absenteísmo) e diminuição da produtividade no trabalho (presenteísmo) aumentam significativamente a carga econômica da doença[35]. Como consequência, a rinossinusite é uma das 10 principais condições de saúde mais caras para os empregadores norte-americanos[36]. No geral, os custos indiretos totais da RSC foram estimados em mais de US$ 20 bilhões por ano nos EUA [37], principalmente devido ao presenteísmo.

1.4 Rinossinusite aguda, incluindo resfriado comum e RSA recorrente em adultos e crianças

O capítulo 4 descreve a epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e diagnóstico diferencial e manejo da RSA em adultos e crianças. Além disso, é proposta uma nova via de atendimento integrado, baseada em todas as evidências.

Tabela 1.4.1. Evidências de tratamento e recomendações para adultos e crianças com RSA viral (resfriado comum).

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos	1a (-)	Não há evidência de benefício de antibióticos para o resfriado comum ou para a persistência da rinite purulenta aguda em crianças ou adultos. Há evidências de que os antibióticos causam efeitos adversos significativos em adultos quando dados para o resfriado comum e em todas as idades quando dados para rinite purulenta aguda. O uso rotineiro de antibióticos para essas condições não é recomendado.
Corticosteroide nasal	1a (-)	A evidência atual não suporta o uso de corticosteroides nasais para alívio sintomático do resfriado comum
Anti-histamínicos	1a	Os anti-histamínicos têm um efeito benéfico limitado a curto prazo (dias 1 e 2 de tratamento) sobre a gravidade de todos os sintomas em adultos, mas não a médio e longo prazo. Não há efeito clinicamente significativo na obstrução nasal, rinorreia ou espirro
Descongestionante (oral / nasal)	Ia	As evidências atuais sugerem que várias doses de descongestionantes podem ter um pequeno efeito positivo em medidas subjetivas de congestão nasal em adultos com o resfriado comum. Os descongestionantes não parecem aumentar o risco de eventos adversos em adultos no curto prazo.
Paracetamol (Acetaminofeno)	Ia	O paracetamol pode ajudar a aliviar a obstrução nasal e a rinorreia, mas não parece melhorar outros sintomas do resfriado (incluindo dor de garganta, mal-estar, espirro e tosse)
AINH	Ia	Os AINH não reduzem significativamente o escore total dos sintomas ou a duração dos resfriados. No entanto, para desfechos relacionados aos efeitos analgésicos dos AINH (dor de cabeça, dor no ouvido e dor muscular e articular), os AINH produzem benefícios significativos, e o mal-estar mostra um benefício limítrofe, embora a irritação na garganta não seja melhorada. Calafrios mostram resultados mistos. Para sintomas respiratórios, os escores de tosse e descarga nasal não melhoraram, mas o escore de espirro é significativamente melhorado. Não há evidência de aumento da frequência de efeitos adversos nos grupos de tratamento com AINH.
Combinações anti-histamínico-descongestionante--analgésico	Ia	Combinações anti-histamínico-analgésico-descongestionante têm algum benefício geral em adultos e crianças mais velhas com resfriado comum. Esses benefícios devem ser ponderados contra o risco de efeitos adversos. Não há evidência de eficácia em crianças pequenas.
Brometo de ipratropio	Ia	As evidências existentes sugerem que o brometo de ipratropio provavelmente é eficaz na rinorreia. Brometo de ipratropio não tem efeito sobre o congestão nasal e seu uso está associado a mais efeitos colaterais em comparação com placebo ou nenhum tratamento.
Irrigação nasal com soro fisiológico	Ib	A irrigação salina nasal possivelmente tem benefícios para aliviar os sintomas de IVAS agudas principalmente em crianças e é considerada uma opção pelo grupo diretivo EPOS.
Vapor/ar umidificado aquecido	1a (-)	As evidências atuais não mostram quaisquer benefícios ou danos com o uso de ar aquecido e umidificado para o tratamento do resfriado comum.
Probióticos	Ia	Probióticos podem ser mais benéficos do que placebo para prevenir IVAS agudas. No entanto, a qualidade das evidências foi (muito) baixa.
Vitamina C	Ia	Dado o efeito consistente da vitamina C na duração e gravidade dos resfriados em estudos regulares de suplementação,, e o baixo custo e segurança, pode valer a pena para resfriados comuns testar em uma base individual se a vitamina C terapêutica é benéfica para eles.
Vacinas	1b (-)	Não há resultados conclusivos para apoiar o uso de vacinas para prevenir o resfriado comum em pessoas saudáveis. Com exceção as vacinas contra a gripe.
Exercício	Ia	Exercícios regulares de intensidade moderada podem ter um efeito na prevenção do resfriado comum.
Echinacea	1a (-)	Os produtos Echinacea não têm demonstrado fornecer benefícios para o tratamento de resfriados, embora possa haver um benefício fraco de alguns deles: os resultados de ensaios individuais de profilaxia mostram consistentemente tendências positivas (se não significativas), embora os efeitos potenciais sejam de relevância clínica questionável.
Zinco	Ia	Zinco administrado como acetato de zinco ou comprimidos de zinco a uma dose de $\geq$75 mg/dia e tomado dentro de 24 horas após o início dos sintomas reduz significativamente a duração do resfriado comum. Para aqueles considerando o uso de zinco é aconselhável usá-lo nesta dose durante todo o período da doença. Em relação à suplementação profilática de zinco, atualmente nenhuma recomendação firme pode ser feita devido a dados insuficientes.
Fitoterápico (excluindo Echinacae)	Ib	Alguns medicamentos à base de plantas como BNO1016, Extrato de Cineole e Andrographis paniculata SHA-10 têm impacto significativo nos sintomas do resfriado comum sem eventos adversos importantes. Falta uma revisão sistemática formal.
Fusafungina	Ia	Fusafungina é um tratamento eficaz do resfriado comum, especialmente quando administrado precocemente. No entanto, raras reações alérgicas graves envolvendo broncoespasmo tenham ocorrido após o seu uso. Por essa razão, a medicação não está mais no mercado.

Tabela 1.4.2.Evidências de tratamento e recomendações para adultos com RSA pós-viral.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos	1a (-)	Não há benefício da prescrição de antibióticos para RSA pós-virais em adultos. Não há efeito na cura ou duração da doença e há mais evento adversos. Com base no nível moderado de evidências e no fato de que a rinossinusite aguda pós-viral é uma doença autolimitada, o grupo diretivo EPOS2020 aconselha contra o uso de antibióticos para adultos nesta situação.
Corticosteroides nasais	1a	Corticosteroides nasais são eficazes na redução do escore total de sintomas em adultos que sofrem de rinossinusite pós-viral aguda. No entanto, o efeito é pequeno. Corticosteroides nasais não têm mostrado ter um efeito sobre a QV. A rinossinusite pós-viral aguda é uma doença autolimitada. Com base na qualidade moderada das evidências e no pequeno tamanho do efeito, o grupo diretivo EPOS2020 aconselha apenas prescrever um corticosteroide nasal quando a redução dos sintomas da rinossinusite aguda pós-viral é considerada necessária.
Corticosteroides sistêmicos	1a	Corticosteroides sistêmicos, com ou sem antibióticos, não têm efeito positivo na recuperação em 7-14 dias. Há um pequeno, mas significativo efeito de corticosteroides sistêmicos versus placebo na dor facial nos dias 4-7 após o início do tratamento. Não há estudos comparando corticosteroides sistêmicos com corticosteroides nasais. A qualidade das evidências é baixa. Com base nas evidências, os números necessários para tratar e os potenciais danos dos corticosteroides sistêmicos, o grupo diretivo EPOS2020 aconselha contra o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes que sofrem de rinossinusite aguda pós-virais.
Descongestionante (oral / nasal)	Ib	Descongestionantes nasais podem ser eficazes na melhoria do clearance mucociliar ao longo da fase aguda da doença. Não foram realizados estudos que avaliam o efeito sobre resolução ou redução dos sintomas da RSA pósviral. Com base na ausência de dados clinicamente relevantes, o grupo diretivo EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de descongestionantes em rinossinusite pós-viral aguda.
Irrigação nasal com soro fisiológico	Ib	Um pequeno estudo não encontrou diferença entre spray nasal salino versus sem tratamento. Um estudo muito pequeno encontrou um efeito maior de alto volume versus lavagem salina de baixo volume na rinorreia purulenta e gotejamento pós-nasal. Com base na baixa qualidade das evidências, nenhum conselho forte pode ser dado sobre o uso de irrigação salina nasal, embora por razões teóricas a solução salina possa ser benéfica e não prejudicial.
Homeopatia	Ib	Encontramos um estudo avaliando o efeito da homeopatia (sinfrontal) mostrando uma redução significativa dos sintomas e melhora radiográfica versus placebo. Com base nas evidências limitadas, o grupo diretivo EPOS2020 não pode dar conselhos claros sobre o uso da homeopatia em rinossinusite pós-virais agudas.
Fitoterápicos	Ib	Alguns medicamentos à base de plantas como comprimidos BNO1016 e de Pelargonium sidoides e cápsulas myrtol (e outros óleos essenciais) têm impacto significativo nos sintomas de rinossinusite pós-viral aguda sem eventos adversos significativos.

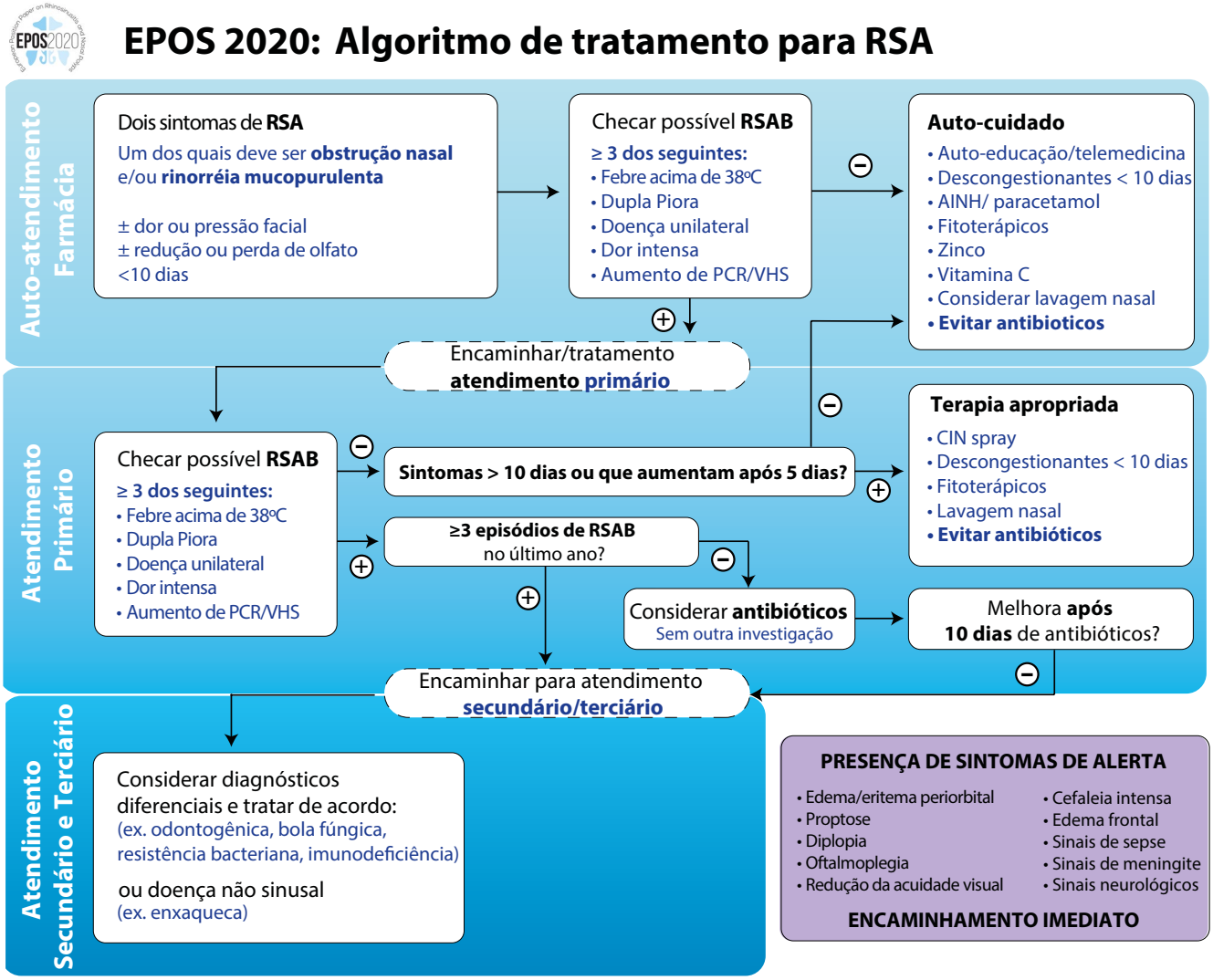
RSA, rinossinusite aguda; QV, qualidade de vida.

Tabela 1.4.3. Evidências de tratamento e recomendações para crianças com RSA pós-viral.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos	1a (-)	O uso de antibióticos em crianças com rinossinusite pós-virais aguda não está associado a maior cura/melhora significativa. Com base no nível moderado de evidências e no fato de que a rinossinusite aguda pós-viral é uma doença autolimitada, o grupo diretivo EPOS2020 aconselha contra o uso de antibióticos para crianças nesta situação.
Corticosteroides nasais	1a	Corticosteroides nasais parecem ser eficazes na redução do escore total de sintomas em crianças que sofrem de rinossinusite pós-viral aguda em comparação a antibióticos (ineficazes). A rinossinusite pós-viral aguda é uma doença autolimitada. Com base na qualidade muito baixa da evidência de o grupo diretivo EPOS2020 não pode aconselhar sobre oe uso de corticosteroides nasais em crianças com rinossinusite pós-viral aguda.
Anti-histamínicos	1b (-)	Há um estudo avaliando anti-histamínicos versus placebo, além de antibióticos (ineficazes) em crianças com RSA pós-virais que não mostram nenhum efeito aditivo de anti-histamínicos sobre o tratamento dado. Com base na baixa qualidade das evidências, o grupo diretivo EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de anti-histamínicos na RSA pós-viral.
Lisados bacterianos	Ib	Um estudo mostrou benefício no uso de OM-85-BV para encurtar a duração da doença.

RSA, rinossinusite aguda.

Figura 1.4.1. Algoritmo de atendimento integrado de RSA.



RSAB, CIN spray.

1.4.1 Epidemiologia

No EPOS2012, foi proposta a divisão da RSA em RSA viral (resfriado comum), RSA pós-viral e RSAB (rinossinusite bacteriana aguda). Na última década, estudos foram realizados usando essa classificação. Em um artigo holandês recente, utilizando o questionário GA2LEN, foi encontrada uma prevalência de 18% (17-21%) para sintomas que apontam para RSA pós-viral em três cidades diferentes na Holanda[38]. O RSAB é uma doença rara, com incidência de 0,5-2% das RSA viral (resfriado comum)[2, 39]. RSAR é definido como ≥ 4 episódios por ano com intervalos livres de sintomas[40-43]. Cada episódio deve atender aos critérios para rinossinusite aguda pós-viral (ou bacteriana). O grupo diretor do EPOS2020 recomenda ter pelo menos um diagnóstico comprovado de RSA pós-viral com endoscopia e/ou tomografia computadorizada antes de considerar o diagnóstico de RSAR.

1.4.2 Fatores predisponentes para RSA e RSAR

Fatores predisponentes para RSA raramente são avaliados. Há alguma indicação de que anormalidades anatômicas possam predispor a rinossinusite aguda recorrente (RSAR)[44-47]. O tabagismo ativo e passivo predispõe à RSA e existem evidências de que doença crônica concomitante pode aumentar a chance de contrair RSA após uma infecção por influenza[48-50].

Outros fatores potenciais, como alergia e DRGE, parecem não predispor à RSA[51, 52].

1.4.3 Fisiopatologia da RSA

A fisiopatologia da RSA é avaliada sistematicamente, novamente tentando organizar a literatura com base nas diferentes categorias de RSA. Desde o EPOS2012, aumentaram os dados experimentais que sustentam o fato de que o epitélio nasal é o principal portal de entrada para vírus respiratórios, além de um componente ativo das respostas iniciais do hospedeiro contra a infecção viral. A cascata de inflamação iniciada pelas células epiteliais nasais levará a danos pelas células infiltrantes, causando edema, ingurgitamento, extravasamento de fluidos, produção de muco e obstrução sinusal no processo, levando a RSA ou exacerbando a RSC (consulte o capítulo 4.2).

1.4.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial de RSA em adultos e crianças

A RSA pós- viral é uma condição comum na comunidade, geralmente após IVAS viral. A maioria das infecções virais agudas das

Tabela 1.4.4. Evidências de tratamento e recomendações para adultos com rinossinusite bacteriana aguda (RSAB).

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos	1a	Os antibióticos são eficazes em um grupo seleto de pacientes com sintomas e sinais sugestivos de RSAB. A partir dos dados limitados disponíveis (dois estudos versus um) parece que amoxicilina/penicilina (beta-lactamicos) especialmente são eficazes e moxifloxacina (fluoroquinona) não é. A eficácia dos beta-lactamicos é evidente no terceiro dia onde os pacientes já experimentam melhora dos sintomas e continua com maior número de curas na conclusão do tratamento. No entanto, é necessária uma seleção cuidadosa de pacientes para evitar o uso desnecessário de antibióticos e efeitos colaterais.
Anti-histamínicos	1b (-)	Há um estudo avaliando anti-histamínicos versus placebo em adultos com rinite alérgica e RSAB não mostrando efeito. Com base na baixa qualidade das evidências, o grupo diretivo EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de anti-histamínicos em RSA pós-virais e RSAB.
Irrigação nasal com soro fisiológico	1b (-)	Um estudo comparando spray nasal salino hipertônico, spray nasal salino isotônico e nenhum tratamento, além de antibióticos, não encontrou diferença entre os grupos. Com base na baixa qualidade das evidências, nenhum conselho pode ser dado sobre o uso de irrigação salina nasal.
Hialuronato de Sódio	Ib	Um estudo que avaliou o hialuronato de sódio comparado ao placebo em uma ampola nebulizadora para lavagem nasal, além de levofloxacina e prednisona mostrou significativamente menos sintomas e melhor limiar de olfato no grupo de hialuronato de sódio. Com base na baixa qualidade das evidências, nenhum conselho pode ser dado sobre o uso de hialuronato de sódio.

RSAB, rinossinusite bacteriana aguda; RSA, rinossinusite aguda.

Tabela 1.4.5. Evidências de tratamento e recomendações para crianças com rinossinusite bacteriana aguda (RSAB).

Terapia	Nível de evidência	Recomendação DE GRAU
Antibióticos	1a (-)	Os dados sobre o efeito dos antibióticos na cura/melhora dos sintomas na RSAB em crianças são muito limitados. Existem apenas dois estudos com números limitados que não mostram uma diferença significativa sobre o placebo, mas mostram uma porcentagem significativamente maior de eventos adversos. Testes maiores são necessários para explicar a diferença entre adultos onde os antibióticos na ABRS tem se mostrado eficazes e esse resultado.
Mucolíticos	1b (-)	Erdosteína como um adjunto ao antibiótico não é mais eficaz do que placebo

RSAB, rinossinusite bacteriana aguda.

vias aéreas superiores é autolimitada, portanto, a RSA pós-viral não deve ser diagnosticada antes dos 10 dias de duração dos sintomas, a menos que haja uma clara piora dos sintomas após cinco dias.

A avaliação subjetiva deve levar em consideração a gravidade e a duração dos sintomas (veja acima). O método recomendado para avaliar a gravidade dos sintomas é com uma escala visual analógica (EVA) registrada pelo paciente em uma linha de 10 cm, dando uma pontuação em um contínuo mensurável de 1 a 10. A infecção bacteriana pode ocorrer na RSA, mas na maioria dos casos os antibióticos têm pouco efeito no curso da doença (ver 1.4.5.). Vários estudos tentaram fornecer combinações de sintomas e sinais que predizem doenças mais graves, particularmente de uma infecção bacteriana e a probabilidade de resposta a antibióticos[53]. O grupo diretor do EPOS2020 decidiu manter as sugestões feitas nas versões anteriores do EPOS: pelo menos três dos cinco sintomas de secreção mucopurulenta, dor local intensa, febre, VHS / PCR elevado e dupla piora.

1.4.5 Tratamento da RSA em adultos e crianças

Para o EPOS2020, foi realizada uma revisão sistemática avaliando o tratamento das diferentes categorias de RSA (viral, pós-viral ou RSAB) separadamente. Para rinossinusite viral aguda, encontramos muitas excelentes revisões sistemáticas e relatamos sobre elas. Para rinossinusite pós-viral e RSAB, uma revisão sistemática da literatura foi realizada em crianças e adultos. Os diferentes tratamentos, níveis de evidência e recomendações do GRADE são relatados nas Tabelas 1.4.1-1.4.5. Para medicamentos não mencionados nessas tabelas, não foi possível encontrar ECRs.

Com base na revisão sistemática, é apresentada uma nova via de atendimento integrado (Figura 1.4.1.). Nesta figura, enfatiza-se que o tratamento de quase todos os pacientes com RSA deve ser sintomático, se necessário, combinado com corticosteroides locais. O papel dos antibióticos é muito limitado, devendo ser administrado apenas em situações que apontam para doença grave com sintomas e sinais como febre alta, dupla piora, dor intensa e VHS elevada[3].

Finalmente, no capítulo 4 são discutidas as complicações das RSAB. As complicações da rinossinusite bacteriana são raras, mas potencialmente graves. No entanto, vários estudos mostraram que eles não são impedidos pela prescrição rotineira de antibióticos. Um baixo limiar de suspeita deve sempre ser mantido para o diagnóstico precoce.

1.5 Epidemiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia e diagnóstico de RSC

1.5.1 Epidemiologia e fatores predisponentes

A prevalência geral de RSC baseada em sintomas na população foi encontrada entre 5,5% e 28%[4, 5, 54, 55]; a RSC é mais comum

em fumantes do que em não fumantes[4]. A prevalência de RSC auto-relatada pelo médico é altamente correlacionada com a prevalência de RSC diagnosticada com os critérios do EPOS[4]. Quando os sintomas são combinados com a endoscopia ou a tomografia computadorizada a prevalência é reduzida para 3-6%[56-58].

A RSC está associada à asma, com uma prevalência em torno de 25% nos pacientes com RSC, em comparação com 5% na população em geral. A RSC também está associada à DPOC, DREA, hipogamaglobulinemia e DRGE (ver capítulo 5.1). Tabagismo, poluição do ar e exposição ocupacional estão negativamente correlacionados com a RSC (sintomas).

A prevalência de alergia na RSC pode variar por fenótipo, com DACC e RSFA tendo uma associação mais forte que a RSCcPN e RSCsPN[59, 60]. Uma porcentagem importante de indivíduos diagnosticados com doença crônica das vias aéreas superiores relata piora induzida por álcool de seus sintomas[61].

1.5.2 Genética

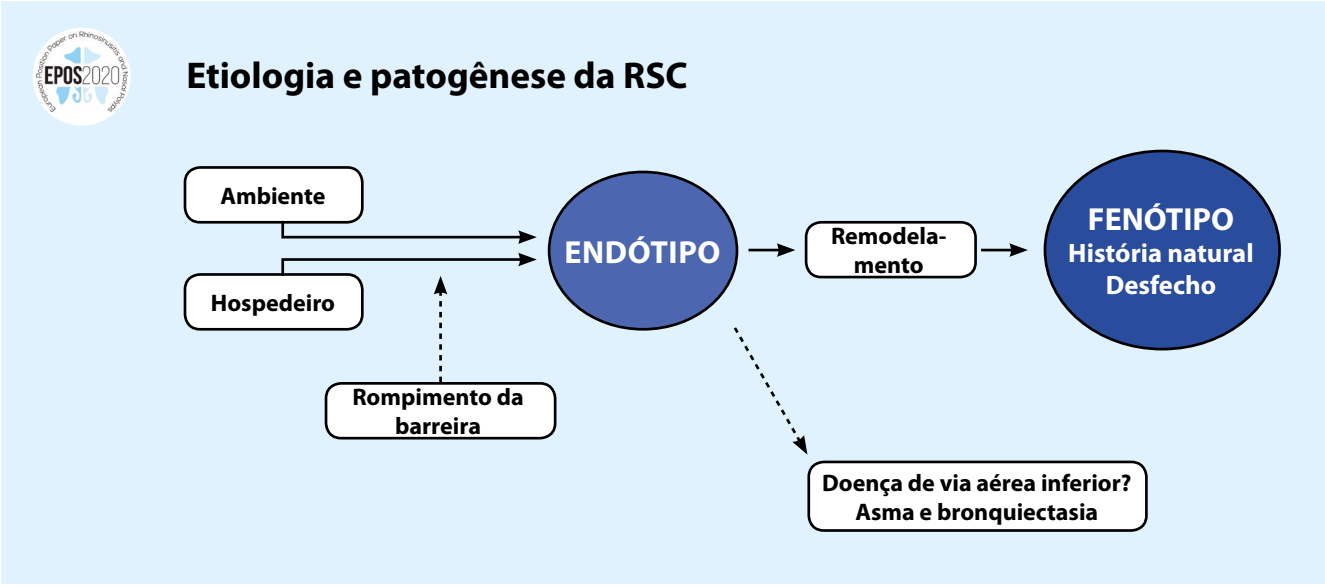
A atual base de conhecimento sobre a genômica da doença da RSC oferece a promessa de identificar novos mecanismos de desenvolvimento da doença e marcadores que prevejam a resposta ideal às terapias disponíveis. No entanto, no momento, a ética genética não permite a previsão de doença ou resultado e seus usos estão atualmente restritos a casos extremos para entender a base molecular das patologias. É provável que, nos próximos anos, possamos identificar traços genéticos individuais ou complexos, conferindo suscetibilidade à RSC, evolução da doença e resposta ao tratamento médico ou cirúrgico[62, 63].

1.5.3 A relevância clínica emergente da fisiopatologia da RSC

A pesquisa sobre a etiologia e patogênese da rinossinusite crônica tem sido amplamente irrelevante para o clínico, com impacto mínimo no manejo da doença. Historicamente, a RSC foi dividida em dois grupos com base na presença ou ausência de pólipos e, em uma visão geral, os corticosteroides foram comumente usados para a RSCcPN e antibióticos para a RSCsPN. A justificativa para esses regimes foi baseada em pressupostos de décadas de que o RSCsPN era o resultado de uma infecção bacteriana aguda tratada de maneira incompleta que depois se tornou 'crônica' e o RSCcPN teria alguma relação com a 'alergia' local ou sistêmica. A cirurgia foi a única opção para falhas. Ficou claro por pelo menos 20 anos que essa avaliação era simplista, na melhor das hipóteses. A visão emergente era de que a RSC era uma síndrome com uma etiologia multifatorial resultante de uma interação disfuncional entre vários fatores ambientais e o sistema imunológico do hospedeiro. No entanto, não estava claro quais fatores ambientais e do hospedeiro eram importantes, mesmo na população em geral, quanto mais em um paciente com RSC. No entanto, pesquisas foram realizadas com o objetivo inicial de examinar a causa da RSC como um caminho para a terapia. Mais tarde, os resultados desses esforços mudaram a ênfase para os efeitos teciduais gerados por esses fatores causais. A breve sinopse a seguir descreve como essa jornada de 20 anos está finalmente começando a impactar a forma como tratamos pacientes com RSC.

A pesquisa sobre a etiologia e patogênese da RSC foi energizada pela primeira vez pelo trabalho sobre fungos, que foi proposto como o principal agente etiológico, pelo menos em pacientes com RSC recalcitrante. Isso foi seguido logo depois, com o *Staphylococcus aureus* sendo proposto como um patógeno rival, talvez em formato de biofilme para permitir maior resistência. Posteriormente, foi proposta a hipótese mais geral de disbiose microbiana, em que a comunidade microbiana coletiva era anormal e patogênica, propagando inflamação sinonasal ocorrida em locais anatomicamente vulneráveis. Infelizmente, terapias direcionadas a fungos, *Staphylococcus aureus* e até o microbioma como um todo foram, no mínimo, decepcionantes. Isso sugeriu a tática terapêutica oposta: desviar a atenção dos antimicrobianos

Figura 1.5.1. Etiologia e patogênese da RSC.



RSC - rinossinusite crônica.

e alcançar o objetivo de corrigir qualquer disfunção imunológica no paciente com RSC. Até então, entendia-se que o nariz e os seios não eram estéreis: um processo que começa no nascimento com a rápida colonização por vírus, bactérias e fungos. Em indivíduos saudáveis, a mucosa serve como uma barreira relativa que modula a interação com o sistema imunológico do hospedeiro, promovendo tolerância e simbiose, além de prevenir ou limitar a inflamação. Em pacientes com RSC, a barreira é rompida, com inflamação crônica resultante, levando em muitos casos, a remodelação tecidual e sintomas clínicos. Em teoria, a identificação de variações genéticas ou epigenéticas específicas no sistema imunológico do hospedeiro que permitem o desenvolvimento da RSC deve ser possível, fornecendo alvos para futuras terapias. Infelizmente, fora da fibrose cística e do CFTR, a genética da RSC parece ser bastante complexa para o paciente típico, envolvendo genes múltiplos, cada um causando um efeito pequeno. Além disso, estudos genéticos sobre grandes populações, necessários para identificar esses genes seriam muito caros e foram pouco realizados. Efetivamente, essa abordagem tornou-se impraticável e terapêuticas para gerenciar a RSC com base em etiologias putativas - baseadas no hospedeiro ou no ambiente - causaram relativamente pouco impacto clínico. No entanto, todo esse trabalho revelou muito sobre a natureza da inflamação presente no tecido dos pacientes com RSC.

O fracasso dos tratamentos baseados na etiologia da RSC não é, em retrospecto, surpreendente, uma vez que a RSC é tipicamente um distúrbio de início no adulto com diagnóstico mais comum na quinta década de vida. Esse período de tempo pré-mórbido prolongado sugere uma complexa interação ambiente-hospedeiro, com grande variabilidade na natureza, sequência e intensidade de estressores exógenos, incluindo eventos sobrepostos. Dissecar o processo em um paciente individual seria uma tarefa assustadora, se não impossível, que ainda pode não levar a nenhum caminho terapêutico. Por analogia, identificar o tabagismo como cancerígeno pode ajudar a prevenir futuros cânceres por meio da prevenção, mas não afetará significativamente as recomendações de tratamento para um paciente que já adquiriu o problema. O desenho da linha de acompanhamento (Figura 1.5.1.) ilustra um modelo contemporâneo de patogênese da RSC. Em vez de analisar os fatores complexos e geralmente desconhecidos que causam a RSC em um paciente, agora se interessa mais pela inflamação resultante que se desenvolve no tecido sinusal. O foco está na identificação da(s) via(s) molecular(es) ou endótipos que foram ativados. Esse esforço foi auxiliado por avanços recentes em nossa compreensão da resposta imune fisiológica contra patógenos através das barreiras da mucosa. Quando a barreira é rompida, é gerada uma resposta imunodefensiva autolimitada, caracterizada por um repertório celular e de citocinas direcionado a uma das três classes de patógenos: as respostas imunes do tipo 1 têm como alvo os vírus; as respostas do tipo 2 têm como alvo parasitas e o tipo 3 tem como alvo bactérias e fungos extracelulares, todos resolvidos com a eliminação dos patógenos e a restauração da integridade da barreira. Nos casos de RSC, a penetração da barreira resulta em uma resposta inflamatória crônica que não consegue resolver, e utiliza tipicamente as vias 1, 2 ou 3, isoladamente ou em combinação. A inflamação do tipo 2 é caracterizada pelas citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, além da ativação e recrutamento de eosinófilos e mastócitos. A pesquisa da RSC revelou que pacientes com um endótipo puro ou misto do tipo 2 tendem a ser muito mais resistentes às terapias atuais, exibindo uma alta taxa de recorrência quando comparados aos endótipos puros do tipo 1 ou 3. Além disso, enquanto a RSC do tipo 2 varia claramente entre os pacientes pela intensidade da inflamação, podem existir subtipos nos quais aspectos discretos da via são relativamente aprimorados (por exemplo, ativação de mastócitos, ativação de eosinófilos e atividade das células plasmáticas). Mais importante, agora estão disponíveis agentes biológicos que visam aspectos específicos da inflamação do tipo 2. Em um futuro próximo, pode ser possível oferecer medicamentos personalizados para pacientes com RSC, onde o tratamento é baseado em biomarcadores moleculares para o endótipo ou subendótipo ativado em um paciente individual. A remodelação dos tecidos sinonasais na RSC consiste principalmente na formação de pólipos, hiperplasia das células caliciformes e anormalidades na barreira epitelial, que agregadas podem ser responsáveis por muitos ou pela maioria dos sintomas da RSC. No caso da remodelação epitelial, o resultado é uma maior permeabilidade, provavelmente facilitando a persistência ou recorrência da RSC. Todas essas alterações são mais aparentes na RSC do tipo 2, possivelmente respondendo pela maior sintomatologia observada e maior taxa de falha do tratamento. A relação precisa entre o endótipo e o padrão de remodelação não é completamente clara, mas evidências recentes sugerem que pode ser causa e efeito, conforme ilustrado na Figura 1.5.1. Especificamente, o uso de agentes biológicos que suprimem o endótipo do tipo 2 também reduz os pólipos. A reversão da hiperplasia das células caliciformes ainda não foi documentada, mas estudos in vitro sugerem que o remodelamento relacionado à barreira é impulsionado diretamente, em grande medida, por citocinas canônicas do tipo 2. Os agentes biológicos que suprimem a inflamação do tipo 2 podem, portanto, suprimir a inflamação, reverter a remodelação e limitar a recorrência, alterando assim o curso clínico dos fenótipos mais graves da RSC. Pesquisas adicionais sobre a inflamação do tipo 2 serão extremamente úteis no uso desses medicamentos poderosos, com potencial para revolucionar o tratamento da RSC[64].

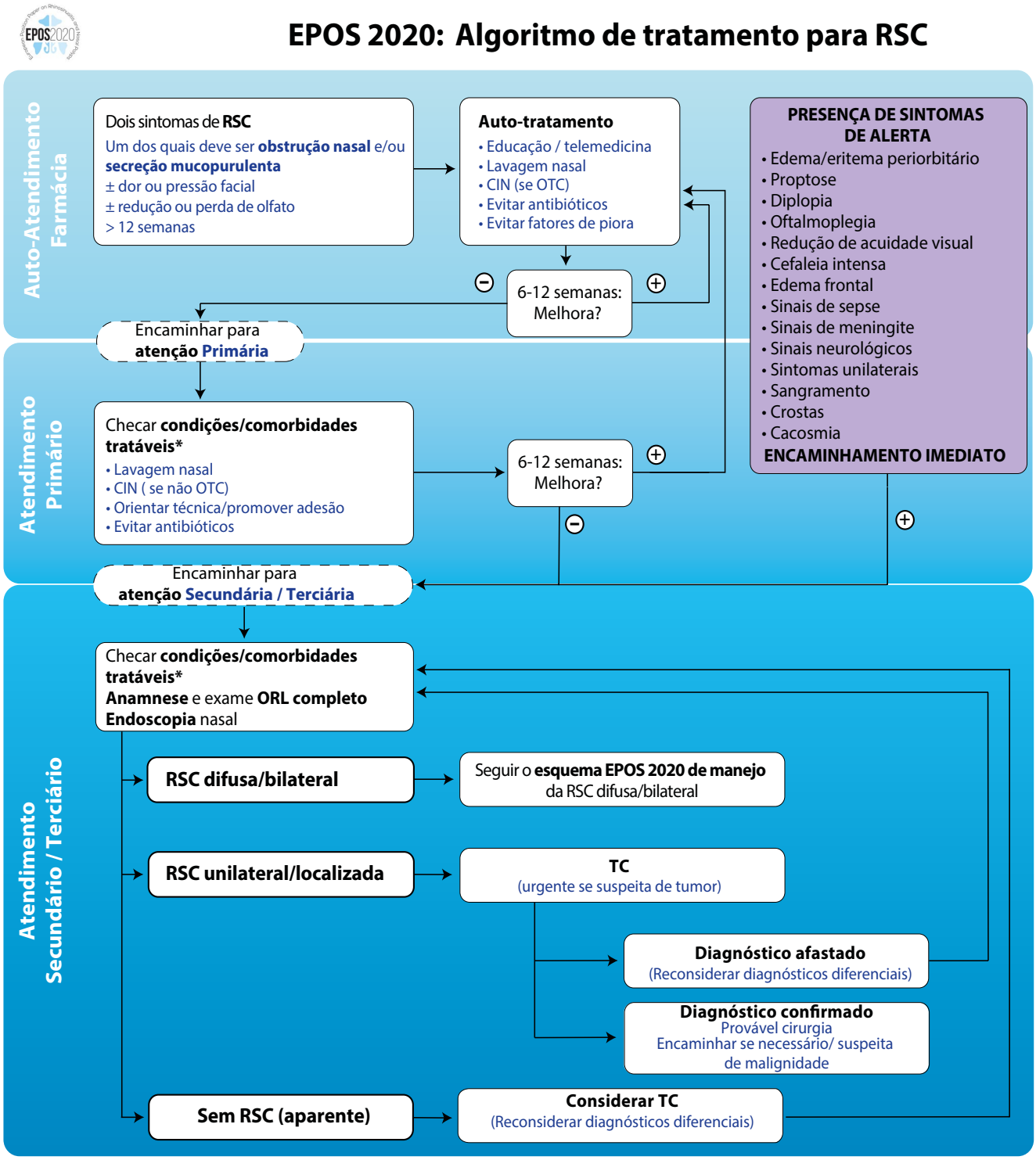
1.5.4 Diagnóstico diferencial e ferramentas de diagnóstico

1.5.4.1 Diagnóstico diferencial

Foi decidido incluir mais informações no EPOS2020 para melhor permitir o diagnóstico diferencial de rinossinusite a partir de outras condições e sintomas comuns, como rinite alérgica e não alérgica, perda do olfato e dor facial. Também incluímos uma gama atualizada e ampliada de ferramentas de diagnóstico, embora muitas não tenham mudado substancialmente desde 2012. As doenças das vias aéreas superiores apresentam um padrão variável de sintomas comuns, como obstrução nasal e rinorreia, tornando o diagnóstico epidemiológico de RSC difícil de diferenciar da Rinite alérgica e não alérgica com base na sintomatologia. A combinação de dados de diferentes estudos leva a um quadro de sobreposição significativa na prevalência e gravidade da sintomatologia. No entanto, como geralmente há menos alterações inflamatórias observadas na TC de seios paranasais em RA e RAN quando comparado a RSC[65], a combinação dos sintomas com a endoscopia nasal e a tomografia computadorizada podem apontar na direção certa.

A perda do olfato é um dos sintomas principais da RSC, mas possui um amplo diagnóstico diferencial[66]. Estima-se que a prevalência de distúrbios olfativos na população em geral seja de 3-5%

Figura 1.16.1. Recomendações e evidências de tratamento para adultos com RSC.

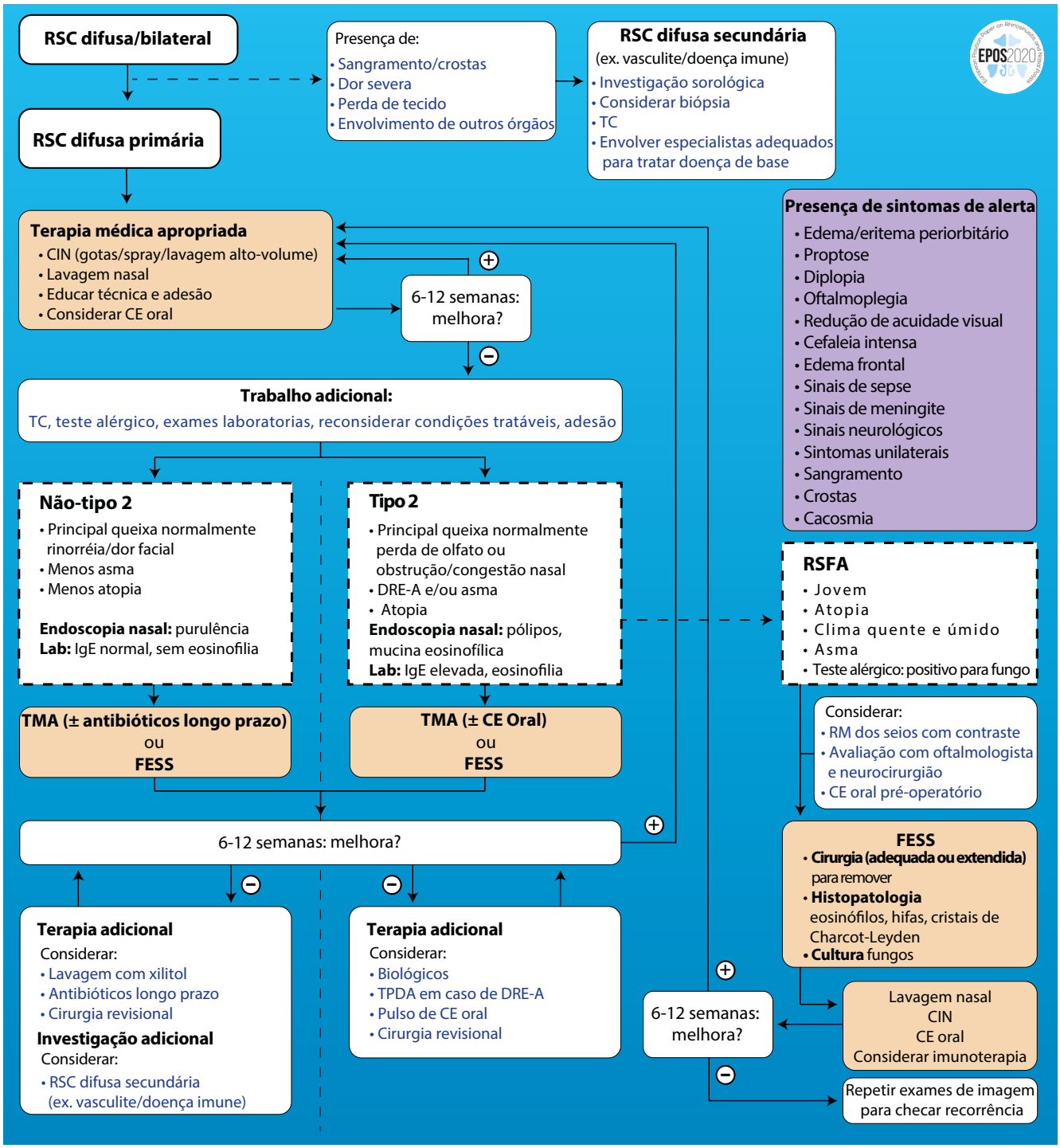


RSC - rinossinusite crônica; TC - tomografia computadorizada; CIN spray - Corticosteroide intranasal spray; OTC - Over-the-counter (vendido sem prescrição médica).

para perda total de olfato (anosmia) e 15-25% para comprometimento parcial (hiposmia)[67, 68]. Na RSC, o mecanismo que leva ao comprometimento olfativo é duplo: inflamatório e puramente mecânico devido à obstrução da fenda olfativa[69, 70], o que explica por que nem todos os pacientes têm uma melhora do olfato com a remoção cirúrgica dos pólipos isoladamente, mas também requerem subsequentes tratamentos com anti-inflamatórios. No entanto, a perda do olfato relacionada à RSC apresenta uma boa taxa de melhora quando a RSC é tratada, mesmo que nem sempre seja sustentada a longo prazo.

A dor facial é outro importante sintoma da RSC que pode ocorrer em muitas outras condições[71]. No entanto, a dor facial quando ocorre sozinha raramente é causada por RSC e, portanto, quando ocorre sem outras queixas nasais ou anormalidades ao exame, não deve (inicialmente) ser tratada cirurgicamente.

Figura 1.16.2. Esquema EPOS 2020 de manejo da RSC difusa.



TMA - tratamento médico apropriado; TAPD - tratamento com aspirina após dessensibilização; RSC - rinossinusite crônica; TC - tomografia computadorizada; CENS - Cirurgia Endoscópica Funcional dos Seios Paranasais; CIN spray - corticosteroide intranasal spray; RM - ressonância magnética; DREA - doença respiratória exacerbada por Aspirina e anti-inflamatórios não hormonais; AINH - anti-inflamatórios não esteroides; CE - corticoesteroide.

1.5.4.2 Ferramentas de diagnóstico

As diferentes modalidades de imagem no diagnóstico de rinossinusite [raio-X convencional, tomografia computadorizada (TC), TC de feixe cônico e ressonância magnética (RM)] foram avaliadas[72]. Em geral a tomografia computadorizada permanece o padrão-ouro na avaliação radiológica da doença nasossinusal, notadamente a RSC [73-75]. No entanto, na rinossinusite aguda, o diagnóstico é feito pela avaliação clínica e a TC não é recomendada [3], a menos que a condição persista apesar do tratamento ou exista alguma suspeita de complicação [76]. Radiografias convencionais da face não são mais indicadas na RSA ou na RSC.

O sistema de pontuação mais comumente usado e validado para alteração inflamatória nasossinusal continua sendo o escore de Lund-Mackay (LMS), que fornece um escore máximo de 24 ou 12/lado [77]. Um LMS de 2 ou menos possui um excelente valor preditivo negativo e um LMS de 5 ou mais tem um excelente valor preditivo positivo, indicando fortemente doença verdadeira. Na RSC, a TC não era normalmente recomendada até que um curso apropriado de tratamento clínico falhasse[3, 78] e sem um episódio agudo de intervenção, mas estudos mais recentes sugerem que a realização da tomografia computadorizada precoce pode ter um melhor custo/benefício em comparação aos cursos prolongados de antibióticos administrados empiricamente, além de ser preferido pelos pacientes [79-81]. A TC multislice e a TC de feixe cônico estão reduzindo a dose de radiação enquanto preservam a qualidade da imagem através da diminuição do tempo de realização do exame e usando técnicas de pós-processamento[82, 83] sem comprometer a precisão anatômica[84], tornando-os cada vez mais atraentes[85, 86]. Na avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde (HRQL), uma ampla gama de medidas de resultados informadas pelo paciente (PROMS) validados está disponível, mas atualmente nenhuma das PROMS estabelecidas abrange todos os aspectos desejados da RSC; o SNOT-22 falha em detalhar a duração da doença ou o uso de medicação. As recomendações atuais incluem o uso de pontuações do SNOT-22 repetidas ao longo do tempo, pontuações endoscópicas de Lund Kennedy, perguntas adicionais para avaliar a necessidade de medicamentos sistêmicos ou progressão para cirurgia, adesão e efeitos colaterais do tratamento e informações adicionais sobre frequência de sintomas e impacto na capacidade de realizar atividades normais [87].

A endoscopia nasal continua sendo uma parte essencial do exame de pacientes com queixas nasossinusais. Uma revisão sistemática recente analisou a precisão da endoscopia nasal no diagnóstico de rinossinusite crônica (RSC) em comparação com a tomografia computadorizada de seios paranasais (TC). Dezesseis estudos observacionais ou retrospectivos foram incluídos, resultando em uma alta correlação (r = 0,85; intervalo de confiança de 95% [IC] [0,78-0,94], p <0,0001, I2 77%) entre endoscopia e tomografia computadorizada em termos de precisão diagnóstica para RSC [88].

Uma história clínica respaldada por um teste cutâneo(prick test) ou dosagem sérica de IgE específica provavelmente permanecerá o padrão ouro para o diagnóstico de alergia das vias aéreas superiores, mas são esperados avanços no diagnóstico molecular in vitro que pode mudar essa tendência, devido à tecnologia aprimorada que permite um diagnóstico mais rápido em um painel mais amplo de alérgenos [89, 90].

Como os pacientes com RSC geralmente não estão totalmente cientes de seu comprometimento do olfato ou são incapazes de estimar a gravidade da perda, recomenda-se o uso de testes de olfato para avaliar objetivamente esse distúrbio [91, 92]. Os mais utilizados são o UPSIT norte-americano [93], sua versão reduzida (SIT, B-SIT) e o Sniffin'Sticks europeu [94]. Embora existam muitos outros, todos têm viés cultural e houveram avanços recentes para superá-los com testes de olfato culturalmente imparciais e universalmente utilizáveis [95].

A obstrução nasal é o mais significativo dos sintomas cardinais da rinossinusite e a permeabilidade nasal pode ser objetivamente avaliada com pico de fluxo inspiratório nasal (PNIF), rinomanometria anterior ativa e rinometria acústica. Métodos mais recentes como a fluidodinâmica computacional [96], é atualmente usada principalmente para fins de pesquisa [97, 98], mas pode ser valiosa no futuro.

Além de confirmar o diagnóstico, a histopatologia está se tornando mais importante para auxiliar na endotipagem de doenças inflamatórias, direcionando possíveis terapias, como por exemplo os biológicos. RSC Eosinofílica (RSCe) requer a quantificação dos números de eosinófilos, isto é, número/campo de alta potência (HPF (400x) e EPOS2020 defende o valor de 10 ou>/HPF. Outras estratificações podem ser feitas entre aqueles com 10-100 eosinófilos por HPF em duas ou mais áreas e aqueles com > 100 eosinófilos por HPF em duas ou mais áreas [99]. A quantidade de infiltração eosinofílica e a intensidade geral da resposta inflamatória estão intimamente relacionadas ao prognóstico e gravidade da doença [100]. Até recentemente, a maioria dos exames de sangue em pacientes com RSC era realizada para diagnosticar imunodeficiências e vasculites. No entanto, as recentes opções de tratamento com biológicos têm enfatizado mais a avaliação dos marcadores de doença do tipo 2, embora ainda não tenhamos conhecimento de biomarcadores que possam predizer a resposta ao tratamento com biológicos na RSC [101]. Para a microbiologia, além dos testes padrão dependentes da cultura, técnicas mais recentes que independem da cultura, como a próxima geração de sequenciamento, podem fornecer informações significativas sobre a fisiopatologia da RSC. Isto poderia incluir sequenciamento de todo o DNA (metagenômica) ou todo o RNA transcrito (metatranscriptômica) ou identificação de proteínas (metaproteômica) ou metabólitos (metabolômica), que mostram não só a verdadeira diversidade e estrutura, mas também o potencial genético completo e atividade in situ da microbiota associada à mucosa [102].

O EPOS2020 também inclui uma atualização nos testes mucociliares e outros testes para discinesia ciliar primária (DCP), testes de suor e outros testes para fibrose cística e avanços nos testes genéticos, bem como novas ferramentas de diagnóstico para DREA. Finalmente, o trato respiratório inferior não foi esquecido e toda a gama de investigações disponíveis é abordada, desde o pico de fluxo expiratório até os testes de provocação e a medição do óxido nítrico expirado.

1.6 Tratamento da rinossinusite crônica em adultos

1.6.1 Introdução

Uma diferença importante em relação ao EPOS2012 é que decidimos deixar de diferenciar o tratamento entre a RSCsPN e RSCcPN por si só. O entendimento da última década da endotipa-

gem da RSC e as consequências dos endótipos para o tratamento da doença levou à decisão de descrever o tratamento da RSC com base na endotipagem e fenotipagem.

Propomos uma nova classificação clínica baseada na doença ser localizada(geralmente unilateral) ou difusa (sempre bilateral). Ambos os grupos podem ser divididos em doenças do tipo 2 ou não tipo 2 (Figura 1.2.1.). O grande desafio é encontrar biomarcadores confiáveis que definam a inflamação do tipo 2 e possam predizer resposta à medicação. Infelizmente, grandes estudos recentes com anticorpos monoclonais direcionados a endótipos do tipo 2 não encontraram biomarcadores confiáveis para predizer resposta ao tratamento [103, 104]. No momento, a combinação de fenótipo (ex: RSCcPN, DREA), resposta ao tratamento (corticosteroides sistêmicos) e possivelmente também marcadores como eosinófilos, periostina e IgE no sangue ou tecido, nos leva à melhor estimativa do endótipo e resposta ao tratamento. Este é um campo em rápida evolução no momento e esperamos que atualizações frequentes sejam necessárias.

1.6.2 Tratamento da RSC: uma via de atendimento integrado

Para o tratamento da RSC, foi realizada uma revisão sistemática completa da literatura (consulte o capítulo 6 e a Tabela 1.6.1.). Em geral muitas formas de RSC localizada (Figura 1.2.1.), tanto do tipo 2 como não tipo 2, não respondem ao tratamento medicamentoso e precisam de cirurgia. Por esse motivo, aconselhamos os pacientes com doença unilateral a serem encaminhados para serviços de atenção secundária para diagnóstico adicional.

Muitos estudos não fazem uma clara diferenciação entre RSCsPN e RSCcPN. Muitos poucos estudos ainda definem os fenótipos ou endótipos da RSC. A pesquisa em RSC revelou que pacientes com um endótipo puro ou misto do tipo 2 tendem a ser mais resistentes às terapias atuais, exibindo uma alta taxa de recorrência quando comparados aos endótipos puros do tipo 1 ou 3.

Para RSC difusa bilateral, corticosteroides tópicos e solução salina continuam sendo a base do tratamento (Figura 1.6.1.).

Além disso, a via de atendimento integrado (ICP) recomenda verificar características tratáveis, evitar fatores de exacerbação e desaconselha o uso de antibióticos. Na atenção secundária, a endoscopia nasal pode confirmar a doença, apontar para RSC secundária (ex: vasculite) e diferenciar ainda mais entre doença localizada e difusa (Figura 1.6.2.).

Além disso, a ênfase é colocada nas técnicas ótimas de distribuição e conformidade do medicamento. Se o tratamento com corticosteroide nasal e solução salina for insuficiente, uma investigação adicional com tomografia computadorizada e endotipagem é relevante. Dependendo da indicação do endótipo, o tratamento pode ser adaptado para um perfil mais do tipo 2 ou não tipo 2. As diretrizes internacionais diferem quanto a inclusão de antibióticos a longo prazo e corticoesteróides orais como parte da terapia medicamentosa adequada, refletindo evidências conflitantes na literatura atual[3, 78, 105] e preocupações com relação aos efeitos colaterais. Há muito debate sobre o momento apropriado para a cirurgia para RSC[105]. Em um estudo recente com pacientes adultos com RSC sem complicações, concordou-se que a cirurgia endoscópica dos seios paranasais(ESS)poderia ser adequadamente oferecida quando o escore de Lund-Mackay pela TC fosse ≥1 e houvesse um uso mínimo de pelo menos oito semanas de duração de um corticosteroide intranasal tópico além de um curso curto de corticosteroide sistêmico (RSCcPN) ou também um curso curto de antibiótico sistêmico de amplo espectro direcionado por cultura ou o uso de um curso prolongado de antibiótico sistêmico de baixa dose com efeito anti-inflamatório (RSCsPN) com um pontuação total SNOT-22 ≥20 no pós tratamento. Esses critérios foram considerados como critérios mínimos e, claramente, nem todos os pacientes que atendem a esses critérios devem fazer cirurgia, mas a aplicação deles deve reduzir cirurgias desnecessárias e variações na prática. Um estudo subsequente aplicou esses critérios retrospectivamente a pacientes recrutados em um estudo de coorte multicêntrico e constatou que pacientes em que a cirurgia foi considerada 'inadequada' relataram uma melhora significativamente menor em sua qualidade de vida no pós-operatório [106].

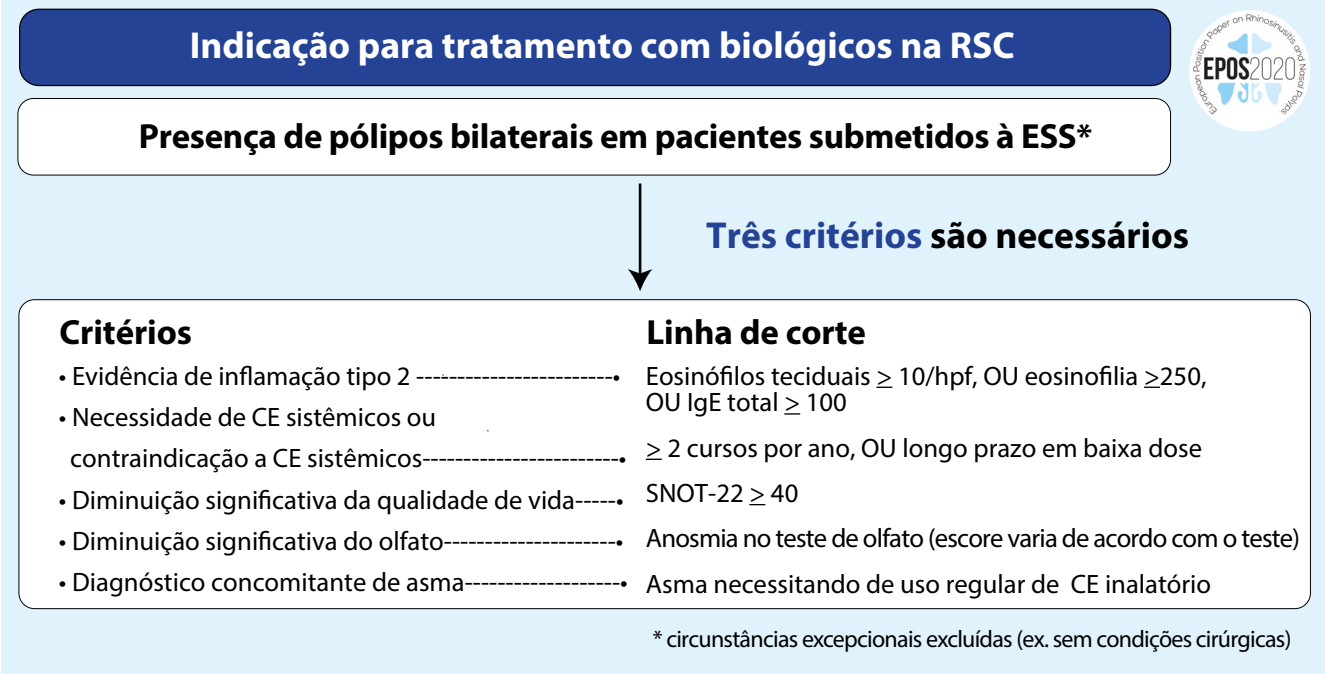
É importante enfatizar que a RSC é uma doença crônica e a CENS é uma etapa do manejo voltada principalmente para a criação de melhores condições para o tratamento local. Após a cirurgia, o tratamento medicamentoso adequado contínuo é obrigatório. Se a cirurgia em combinação com o tratamento medicamentoso apropriado falhar, pode ser considerada uma terapia adicional. As opções são o uso de tratamento com aspirina após dessensibilização(TAPD)[107], tratamento mais prolongado (redução gradual) com corticosteroide oral, antibióticos a longo prazo [108] e/ou biológicos quando indicados.

1.6.3 Novas opções de tratamento com biológicos (anticorpos monoclonais)

A aceitação do dupilumabe (anti IL-4Rα) para o tratamento da RSCcPN pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos EUA e pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2019 mudou significativamente as opções de tratamento da RSC do tipo 2 e espera-se que outros anticorpos monoclonais sigam o mesmo caminho. Até 2019, os anticorpos monoclonais só podiam ser prescritos em pacientes com asma (grave) concomitante. No contexto da EUFOREA, foram publicadas as posições dos biológicos no ICP da RSC com critérios de uso e interrupção dos biológicos [101]. O grupo de direção do EPOS2020 fez algumas modificações e ajustes desses critérios. Eles concluíram que os biológicos são indicados em pacientes com pólipos bilaterais, submetidos à cirurgia dos seios paranasais ou que não estavam aptos para a cirurgia e que apresentavam três das seguintes características: evidência de doença do tipo 2 (eosinófilos nos tecidos ≥10/HPF ou eosinófilos no sangue ≥250 ou IgE total ≥100), necessidade de pelo menos dois cursos de corticosteroides sistêmicos ou uso contínuo de corticosteroides sistêmicos (≥2 cursos por ano OU longo prazo (> 3 meses) em baixa dose OU contra indicação para corticosteróide sistêmicos), qualidade de vida significativamente prejudicada (SNOT-22 ≥40), anosmia em teste do olfato e/ou diagnóstico de asma necessitando de corticosteroides inalatórios regulares (Figura 1.6.3.).

Os critérios de resposta aos biológicos foram retirados do documento da EUFOREA (Figura 1.6.4.), embora o grupo EPOS2020 também tenha discutido se havia uma indicação para repetir a cirurgia em pacientes que usavam biológicos para dar-lhes um melhor ponto de partida. Foi decidido que tínhamos dados insuficientes para aconselhar sobre cirurgia enquanto em uso de biológicos, antes de decidir que eles não são eficazes e que essa é uma necessidade de pesquisa.

Figura 1.16.3. Indicação para tratamento com biológicos na RSC.



RSC, RSCcPN, EES, HPF, SNOT

Figura 1.16.4. Critérios de resposta para biológicos no tratamento da RSC.

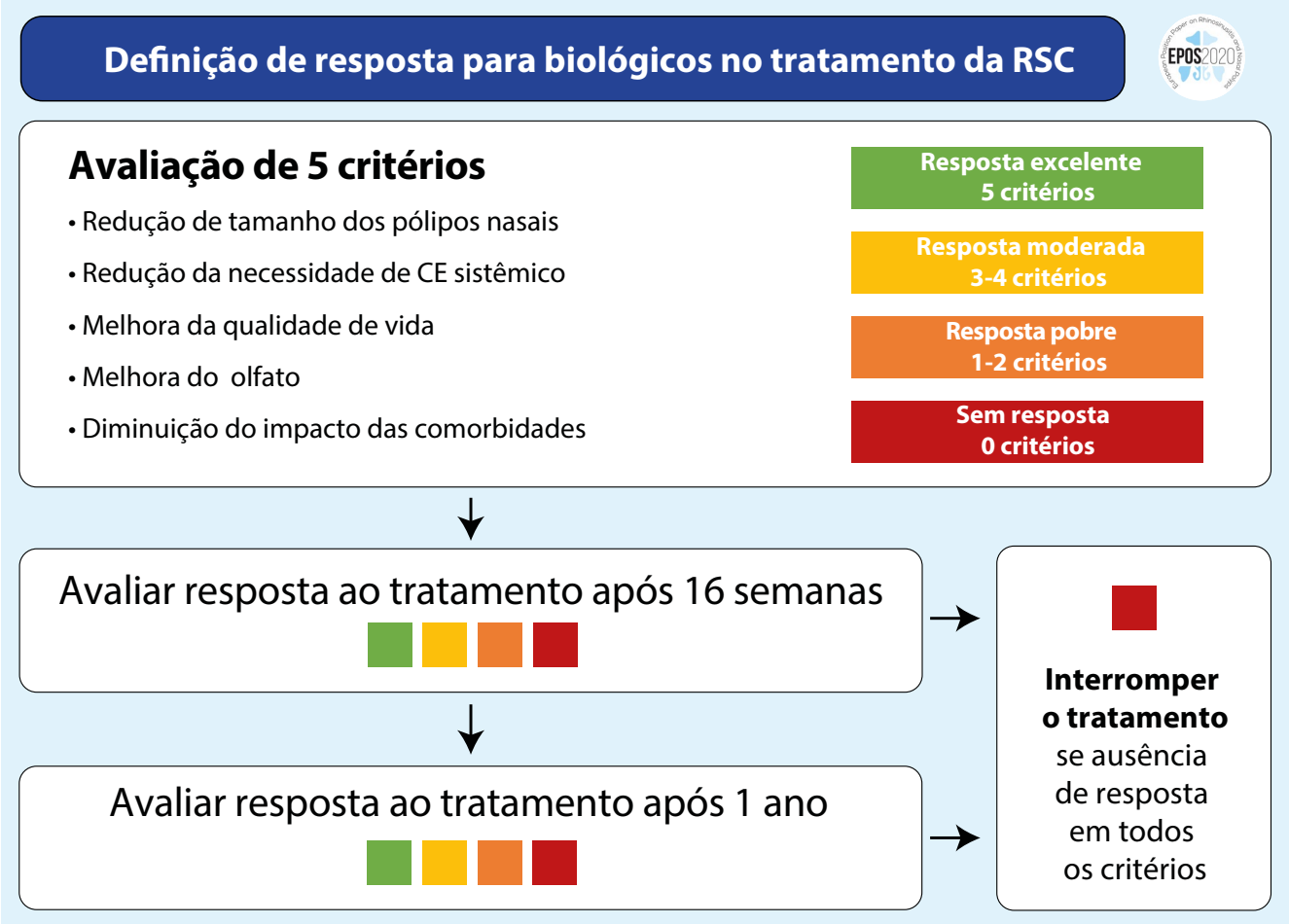


Tabela 1.6.1. Evidências de tratamento e recomendações para adultos com rinossinusite crônica.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos de curto prazo para RSC	1b (-)	Existem apenas dois pequenos estudos controlados por placebo, um em RSC e outro em exacerbação aguda de RSC. Ambos não mostram efeito na sintomatologia, além da redução significativa dos escores de sintomas de gotejamento pós-natal na semana 2 do estudo em RSC. Sete estudos avaliaram dois regimes diferentes de antibióticos, dos quais apenas um foi controlado por placebo. Um em cada sete estudos em pacientes com RSC mostrou um efeito significativo no SNOT em 2 e 4 semanas e também um estudo uma melhora significativa nos sintomas de infecção no dia 3 a 5 em um antibiótico versus outro em um grupo misto de pacientes com RSC e com exacerbação aguda. Os outros 5 estudos não mostraram diferença na sintomatologia. Apenas dois desses sete estudos, ambos negativos, avaliaram o efeito após um mês. O grupo diretivo EPOS2020 não tem certeza, devido à baixa qualidade das evidências, se o uso ou não de um ciclo curto de antibióticos tem um impacto nos resultados dos pacientes em adultos com RSC em comparação com o placebo. Além disso, devido à baixa qualidade das evidências, é incerto se o uso ou não de um curto ciclo de antibióticos tem um impacto nos desfechos dos pacientes em adultos com exacerbações agudas de RSC em comparação com o placebo. Eventos adversos gastrointestinais (diarreia e anorexia) são frequentemente relatados.
Antibióticos de curto prazo para exacerbação aguda de RSC	1b (-)	O grupo diretor EPOS2020 não tem certeza, devido à baixa qualidade das evidências, se o uso ou não de um ciclo curto de antibióticos tem um impacto nos desfechos dos pacientes em adultos com exacerbações agudas de RSC em comparação com o placebo. Eventos adversos gastrointestinais (diarreia e anorexia) são frequentemente relatados.
Antibióticos de longo prazo para RSC	1a (-)	O grupo diretor EPOS2020, devido à baixa qualidade das evidências, não tem certeza se o uso ou não de antibióticos de longo prazo tem ou não impacto nos desfechos dos pacientes em adultos com RSC, particularmente à luz de riscos potencialmente aumentados de eventos antibióticos cardiovasculares para algumas macrolideos. Outros estudos com maiores tamanhos populacionais são necessários e estão em andamento.
Antibióticos tópicos	1b (-)	A terapia antibacteriana tópica não parece ser mais eficaz do que o placebo na melhoria dos sintomas em pacientes com RSC. No entanto, pode dar uma melhora clinicamente não relevante nos sintomas, escore endoscópico SNOT-22 e LK em comparação com antibióticos orais. O grupo diretor EPOS2020, devido à baixa qualidade das evidências, não pode afirmar se o uso ou não de antibiótico tópico tem ou não um impacto nos resultados dos pacientes em adultos com RSC em comparação com o placebo.
Corticosteroides nasais	1a	Há evidências de alta qualidade de que o uso a longo prazo de corticosteroides nasais é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com RSC. Eles têm impacto sobre os sintomas nasais e a melhoria da qualidade de vida, embora o efeito no SNOT-22 seja menor do que a diferença clinicamente importante mínima. O tamanho do efeito na sintomatologia é maior em RSCcPN (SMD -0,93, IC 95% -1,43 a -0,44) do que no RSC sPN (SMD -0,30, IC95% -0,46). A metanálise não mostrou diferenças entre diferentes tipos de corticosteroides nasais. Embora em metanálise maiores doses e alguns métodos de aplicacao diferentes parecem ter um tamanho de efeito maior na sintomatologia, comparações diretas estão faltando. Para RSCcPN, corticosteroides nasais reduzem o tamanho do pólipo nasal. Quando administrados após cirurgia sinusal endoscópica, corticosteroides nasais previnem recorrência de pólipos. Corticosteroides nasais são bem tolerados. A maioria dos eventos adversos relatados são leves a moderados. Corticoides nasais não afetam a pressão intraocular ou a opacidade do cristalino. O grupo diretor EPOS2020 aconselha o uso de corticosteroides nasais em pacientes com RSC. Com base na baixa e muito baixa qualidade das evidências para doses mais altas ou diferentes métodos de aplicacao e a escassez de comparações diretas, o comitê gestor não pode aconselhar a favor de doses mais altas ou determinados métodos de aplicacao.
Implantes eluentes de corticosteroides	1a	A colocação de implantes sinusais eluentes de corticoides no etmoide de pacientes com polipose recorrente após cirurgia sinusal tem um impacto significativo, mas pequeno (0,3 em uma escala 0-3) na obstrução nasal, mas reduz significativamente a necessidade de cirurgia e reduz o escore de pólipo nasal. Com base na moderada a alta qualidade das evidências, o grupo diretor considerou a utilização de implantes sinusais que eluem corticosteroides no etmoide uma opção.
Corticosteroides sistêmicos	1a İ	Um curto ciclo de corticosteroide sistêmico, com ou sem tratamento corticosteroide local resulta em uma redução significativa no escore total dos sintomas e no escore do pólipo nasal. Embora o efeito sobre o escore do pólipo nasal permaneça significativo até três meses após o início do tratamento até o momento, não há mais efeito no escore dos sintomas. O grupo diretor EPOS2020 considerou que 1-2 cursos de corticosteroides sistêmicos por ano podem ser uma adição útil ao tratamento corticosteroide nasal em pacientes com doença parcial ou descontrolada. Um curto ciclo de corticosteroide sistêmico no pós-operatório não parece ter um efeito na qualidade de vida. Corticosteroides sistêmicos podem ter efeitos colaterais significativos.
Anti-histamínicos	Ib	Há um estudo relatando o efeito de anti-histamínicos em pacientes parcialmente alérgicos com RSCcPN. Embora não tenha havido diferença no escore total dos sintomas, os dias com escore de sintoma ≤1 foram maiores no grupo tratado. A qualidade das evidências comparando anti-histamínicos com placebo foi muito baixa. Não há evidências suficientes para decidir sobre o efeito do uso regular de anti-histamínicos no tratamento de pacientes com RSC.
Anti-leutrienos	1b (-)	Com base na qualidade muito baixa das evidências disponíveis, o grupo diretor EPOS2020 não tem certeza sobre o potencial uso de montelucaste na RSC e não recomenda seu uso a menos que em situações em que os pacientes não toleram corticosteroides nasais. Além disso, a qualidade das evidências comparando montelucaste com corticosteroide nasal é baixa. Com base nas evidências, o grupo diretor não aconselha adicionar montelucaste ao corticosteroide nasal, mas estudos que avaliam o efeito do montelucaste em pacientes que falharam comcorticosteroides nasais estão faltando.
Descongestionante	Ib	Há um pequeno estudo em pacientes com RSC cPN mostrando um efeito significativamente melhor de oximetazolina combinado com MFNS do que apenas o MFNS sem induzir vasodilatação de rebote. Não houve efeito de xilometazolina em comparação com a solução salina no início do pós-operatório. Esta revisão encontrou um baixo nível de certeza de que adicionar um descongestionante nasal a corticosteroides intranasais melhora a sintomatologia em RSC. Embora o risco efeito rebote não tenha sido mostrado neste estudo, o grupo diretor EPOS2020 sugere, em geral, não usar descongestionantes nasais na RSC. Em situações em que o nariz está muito bloqueado, a adição temporária de um descongestionante nasal ao tratamento corticosteroide nasal pode ser considerada.

Tabela 1.6.1. Cont.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Irrigação nasal com soro fisiológico	Ia	Há um grande número de ensaios avaliando a eficácia da irrigação nasal. No entanto, a qualidade dos estudos nem sempre é muito boa, o que dificulta a recomendação. No entanto, os dados mostram: A irrigação nasal com soro fisiológico isotônico ou lactato de Ringer tem eficácia em pacientes com RSC. Não há dados suficientes para mostrar que um grande volume é mais eficaz do que um spray nasal. A adição de xilitol, hialuronato de sódio e xiloglucano à irrigação salina nasal pode ter um efeito positivo. A adição de shampoo Johnson, mel ou dexpantenol, bem como temperatura mais alta e maior concentração de sal não conferem benefício adicional. O grupo diretor aconselha o uso de irrigação salina nasal com soro fisiológico isotônico ou lactato de Ringer com ou sem a adição de xilitol, hialuronato de sódio e/ou xiloglucano e aconselha contra o uso de shampoo de bebê e soluções salinas hipertônicas devido a efeitos colaterais.
Tratamento de aspirina após dessensibilização (TAPD) com aspirina oral em DREA	Ia	A TAPD oral tem se mostrado significativamente mais eficaz e clinicamente relevante do que o placebo na melhoria do QV (medido com SNOT) e o escore total de sintomas nasais em pacientes com DREA. No entanto, a mudança no SNOT do tratamento com TAPD oral em relação ao placebo não atingiu a diferença média clinicamente importante. TAPD reduziu os sintomas após seis meses em comparação com o placebo. No entanto, a TAPD está associada a efeitos adversos significativos, e os riscos de não tomar a medicação diariamente coloca um fardo sobre o paciente e o cuidador. Com base nesses dados, o grupo diretor EPOS2020 sugere que a TAPD pode ser um tratamento para pacientes DREA com RSCcPN sempre que houver confiança na adesão do paciente.
Tratamento de aspirina após dessensibilização (TAPD) com aspirina de liseina nasal em DREA	1b (-)	TAPD com aspirina de liseina e inibidores de plaquetas (como Pradugrel) não tem se mostrado um tratamento eficaz em pacientes com RSCcPN com DREA e não são aconselhados.
Dieta de baixo salicilato	Ib	Dietas, como a dieta de baixo salicilato têm sido demonstradas para melhorar os escores endoscópicos e podem melhorar os sintomas em comparação com uma dieta normal em pacientes com DREA. No entanto, a qualidade das evidências neste momento não é suficiente para tirar mais conclusões.
Tratamentos antifúngicos locais e sistêmicos	1a (-)	Tratamentos antifúngicos locais e sistêmicos não têm efeito positivo de QV, sintomas e sinais da doença em pacientes com RSC. O grupo diretor EPOS2020 aconselha contra o uso de antimicóticos no RSC.
Anti-IgE	Ib	A terapia anti-IgE foi proposta como uma terapia biológica promissora para o RSC. Dois ECRs que avaliaram o anticorpo monoclonal anti-IgE não mostraram impacto no QV específico da doença, mas um estudo mostrou um efeito no domínio físico do SF-36 e do AQLQ. Um estudo demonstrou menores escores de sintomas (mudança da linha de base no grupo anti-IgE) para congestão nasal, rinorreia anterior, perda de olfato, chiado e dispneia, uma redução significativa do EPN no exame endoscópico, e pontuações de Lund-MacKay em imagens radiológicas. Devido à pequena população de estudos nos estudos existentes, mais estudos com maiores tamanhos populacionais são necessários e estão em andamento. Os dados disponíveis são insuficientes para aconselhar sobre o uso de anti-IgE na RSCcPN neste momento.
Anti-Il-5	Ib	Há apenas um grande estudo suficientemente grande com Mepolizumab que mostrou uma redução significativa na necessidade de for cirurgia dos pacientes e uma melhora nos sintomas. Ao contrário da RSC, há uma experiência significativa com anti-Il5 em outro tipo de doenças com inflamação tipo 2, como asma que mostram um perfil de segurança favorável até agora. O grupo diretor EPOS2020 aconselha o uso de mepolizumabe em pacientes com RSCcPN preenchendo os critérios de tratamento com anticorpos monoclonais (quando aprovados).
Anti IL-4/IL-13	Ia	No momento, o único tratamento anti-Il-4 estudado na RSC é o dupilumabe. Dupilumabe é o único anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento de RSCcPN até agora. Ao avaliar todos os ensaios com dupilumabe, a droga parece induzir conjuntivite em ensaios em pacientes com dermatite atópica, mas não em ensaios com asma e RSCcPN. Nenhum outros eventos adversos foram relatados na literatura até agora. O grupo diretor EPOS aconselha usar dupilumabe em pacientes com RSCcPN preenchendo os critérios para tratamento com anticorpos monoclonais.
Probióticos	1b (-)	Embora as terapias probióticas mostrem promessa teórica, os dois estudos realizados até agora não mostraram diferenças em relação ao placebo. Por essa razão, o grupo diretor EPOS2020 orienta contra o uso de probióticos para o tratamento de pacientes com RSC.
Agentes mucoativos	1b	Os dados sobre o efeito dos agentes mucoativos na RSC são muito limitados. O único EDCCP avaliando a adição de S-carboximetilcisteína na claritromicina mostrou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com resposta efetiva e características melhoradas de rinorreia em 12 semanas. O grupo diretor EPOS2020 considerou a qualidade dos dados insuficiente para aconselhar sobre o uso de agentes mucoativos no tratamento de pacientes com RSC.
Tratamento à base de plantas	1b	Dos cinco RCTs que avaliam o tratamento à base de plantas, um grande EDCCP, usando comprimidos, não mostrou efeito geral, embora uma análise de sensibilidade post-hoc, mostrou um benefício significativo no escore de sintomas principais em 12 semanas de tratamento sobre placebo em pacientes com diagnóstico de RSC >1 ano e uma linha de base MSS >9 (de no máximo 15). Dos quatro estudos que avaliaram diferentes tratamentos topicos à base de plantas, três apresentaram efeito favorável. No entanto, nem todos os estudos foram cegos e a qualidade dos mesmos foi variável. O tratamento não mostra eventos significativamente mais adversos do que o placebo. A qualidade das evidências para o tratamento local é baixa. Com base nos dados disponíveis, o grupo EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de fitoterápicos em RSC.
Acupuntura e medicina tradicional chinesa	1b (-)	Não há evidência de que a medicina tradicional chinesa ou acupuntura seja mais eficaz do que o placebo no tratamento da RSC. A segurança da medicina chinesa não é clara porque a maioria dos estudos não são (facilmente) acessíveis. Eventos adversos menores e graves podem ocorrer durante o uso de acupuntura e modalidades relacionadas, contrariando a impressão comum de que a acupuntura é inofensiva. Por essa razão, o grupo diretor EPOS2020 aconselha contra o uso da medicina tradicional chinesa ou da acupuntura.

Tabela 1.6.1. Cont.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Verapamil oral	1b	Um estudo piloto muito pequeno mostrou melhora significativa no QV (SNOT-22), escore de pólipo (EVA) e tomografia computadorizada (escore LM) de verapamil oral sobre placebo. (Potenciais) efeitos colaterais limitaram a dosagem. A qualidade das evidências para verapamil oral é muito baixa. Baseado nos potenciais efeitos colaterais, o grupo diretor EPOS2020 aconselha contra o uso de verapamil oral.
Furosemida nasal	1b	Um estudo recente do EDCCP mostrou escores de QV (SNOT-22) e escore de pólipos (VAS) significativamente menores, e significativamente mais pacientes com um EPN de 0 no grupo tratado de spray nasal de furosemida versus placebo. Não houve diferença em eventos adversos entre furosemida tópica e placebo. No entanto, a qualidade das evidências é muito baixa. O grupo diretor EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de furosemida nasal.
Capsaicina	1b	A capsaicina mostrou uma diminuição significativa na obstrução nasal e no escore do pólipo nasal em dois pequenos estudos, porém os dados sobre outros sintomas como rinorreia e olfato não são significativos ou não relatados. A qualidade das evidências é baixa e o grupo diretor EPOS conclui que a capsaicina pode ser uma opção no tratamento de RSC em pacientes com RSCcPN, mas que estudos maiores são necessários.
Inibidores da bomba de prótons	1b (-)	Os inibidores da bomba de prótons se mostratam não eficazes em um estudo. Além disso, o uso a longo prazo de inibidores da bomba de prótons tem sido associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares. O grupo diretor EPOS2020, portanto, aconselha contra o uso de inibidores da bomba de prótons no tratamento de RSC.
Lisado bacteriano	1b	Há um EDCCP de 1989 comparando o lisado bacteriano com o placebo em um grande grupo de pacientes com RSC, resultando em uma diminuição significativa rinorreia purulenta e dor de cabeça durante o período completo de seis meses em comparação com o placebo e a redução da opacificação do raio-X dos seios. Com base nesta evidência limitada, o grupo diretor EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de Broncho-Vaxom no tratamento da RSC.
Fototerapia	1b (-)	Identificamos dois ensaios com achados opostos. A qualidade das evidências para o uso da fototerapia em pacientes com RSC é muito baixa. Com base nas evidências, o grupo diretor EPOS2020 não pode fazer uma recomendação sobre o uso da fototerapia em pacientes com RSC.
Filgastrim (r-met-HuG-CSF)	1b (-)	Há um estudo avaliando Filgastrim em comparação com placebo em RSC. Não houve diferença significativa no efeito do QV entre os dois grupos. Com base nas evidências, o grupo diretor EPOS2020 não pode fazer uma recomendação sobre o uso de Filgastrim em pacientes com RSC.
Spray nasal de prata colodial	1b (-)	Um estudo muito pequeno não encontrou diferenças entre spray de prata coloidal nasal e placebo. Com base nas evidências, o grupo diretor EPOS2020 não pode fazer uma recomendação sobre o uso de spray nasal de prata colodial em pacientes com RSC.

TAPD, Tratamento de aspirina após dessensibilização; IC, intervalo de confiança; RSC, rinossinusite crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; EDCCP, teste controlado por placebo duplo cego; LK, Lund Kennedy; MFNS, spray nasal fuorato de mometasona; ESP, escore de sintomas principais; DREA, doença respiratória exacerbada pelo AINH; EPN, escore de pólipo nasal; QV, qualidade de vida; ECR, ensaio randomizado controlado; SNOT-22, teste de resultado sino-nasal-22; DMP, diferença média padrão.

1.6.4 Conclusão

O EPOS2020 fornece uma revisão sistemática completa baseada em evidências do tratamento da RSC que foi incorporada a uma via de atendimento integrado (Figuras 1.6.1. E 1.6.2.). Uma mudança significativa no tratamento do RSC ocorreu desde o EPOS2012. As opções de biológicos no tratamento da RSC tipo 2 serão uma mudança de paradigma no manejo da doença. O posicionamento exato desse tratamento atualmente muito caro precisa ser determinado. (Figuras 1.6.3. E 1.6.4.) O EPOS 2020 enfatiza ainda mais os critérios para cirurgia(revisão) na doença.

1.7. Rinossinusite crônica pediátrica

1.7.1 Epidemiologia e fatores predisponentes

Esta seção foi consideravelmente ampliada, refletindo a nova literatura. Atualmente, estima-se que a prevalência de RSC em pacientes pediátricos seja de até 4% [109]. O tabagismo passivo e ativo está associado a rinite crônica e rinossinusite em crianças [110], embora não tenha sido estabelecida uma relação causal clara e definitiva entre rinite alérgica e RSC [111]. Evidências sugerem que as adenoides podem atuar como reservatório de bactérias patogênicas, e não como fonte de obstrução [112, 113], enquanto a relação entre DRGE e RSC em crianças permanece controversa [114]. Um grande estudo de banco de dados sugere um risco familiar significativo associado à RSC pediátrica [115], mas estudos com gêmeos univitelinos não demonstraram que os dois irmãos sempre desenvolvem pólipos, indicando que fatores ambientais são tão prováveis quanto os genéticos de influenciar a ocorrência de pólipos nasais.

1.7.2 Mecanismos inflamatórios

Múltiplos estudos sugerem a regulação positiva de diferentes substâncias inflamatórias importantes na imunidade adaptativa e inata, bem como na remodelação tecidual em tecidos sinusais, adenoides, lavagem nasal, muco e soro em crianças com RSC. Embora as evidências ainda sejam escassas, esses estudos sugerem um papel dos mecanismos inflamatórios na RSC pediátrica. Embora muitos dos marcadores sejam paralelos aos observados em adultos, os dados são muito heterogêneos e ainda não se prestam à endotipagem. As citoquinas inflamatórias estão presentes nos tecidos sinusais de crianças com RSC e são mais abundantes quando asma concomitante está presente [116]. Embora estejam surgindo mais evidências para apoiar a regulação positiva de mar-

cadores inflamatórios nos tecidos dos seios paranasais e lavagens nasais de crianças com RSC, os dados também são relativamente limitados e heterogêneos e, novamente, ainda não se prestam à endotipagem.

1.7.3 Tratamento da RSC pediátrica, incluindo via de atendimento integrado

O tratamento medicamentoso continua sendo a base do tratamento da rinossinusite crônica pediátrica (Tabela 1.7.1.). A irrigação com solução salina é recomendada para o tratamento da RSC em crianças. A adição de antibióticos tópicos às irrigações salinas não é recomendada. Atualmente, não há evidências para apoiar o tratamento de crianças com RSC com antibióticos tanto orais ou intravenosos. Também não há evidências para apoiar a utilização da terapia prolongada com macrolídeos em crianças com RSC. Os corticosteróides intranasais são recomendados para uso em crianças com RSC, apesar da ausência de bom de nível de evidência. Isso se baseia na segurança de crianças e em dados de eficácia favoráveis em adultos com RSC (ver capítulo 6) e crianças com rinite [117]. Quase não há suporte científico para outras terapias auxiliares, como anti-histamínicos (intranasais ou orais), anti-leucotrienos, descongestionantes (intranasais ou orais) ou mucolíticos e esses tratamentos não são recomendados. As exceções são para uso de terapias auxiliares quando indicadas para doenças concomitantes, como rinite alérgica ou DRGE.

A intervenção cirúrgica é considerada em pacientes com RSC que falharam no tratamento medicamentoso apropriado (e, menos comumente, em rinossinusite aguda complicada). Parece que a adenoidectomia, com ou sem irrigação antral, é certamente o primeiro procedimento mais simples e seguro a ser considerado em crianças menores com sintomas de RSC. As evidências sugerem que a irrigação antral deve ser considerada, além de uma adenoidectomia, em crianças com asma e que apresentam doença mais grave nas tomografias computadorizadas pré-operatórias. A cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais(CENS) é uma modalidade cirúrgica segura e possivelmente eficaz em crianças com RSC e pode ser usada como modalidade primária ou após falha da adenoidectomia em crianças mais velhas. As decisões de indicação dependem da gravidade da doença, idade, deficiências imunológicas primárias e comorbidades existentes. A taxa de complicações maiores após CENS na faixa etária pediátrica foi de 0,6% e a taxa de complicações menores de 2%.

A revisão sistemática da literatura resultou em uma via de atendimento integrado(ICP) para RSC pediátrica (Figura 1.7.1.). O diagnóstico diferencial na atenção primária é amplo, com o diagnóstico mais essencial em crianças pequenas sendo hipertrofia da adenoide/adenoidite. Nos cuidados secundários e terciários, o ICP também aconselha a irrigação com solução salina e o corticosteroide intranasal como tratamento de primeira linha, seguido de adenoidectomia com ou sem irrigação sinusal caso seja insuficiente. CENS é reservado para crianças mais velhas que falham na adenoidectomia (com irrigação sinusal). A RSC em crianças pode ser uma indicação de doenças graves, como imunodeficiências, fibrose cística ou discinesia ciliar primária. Os profissionais devem estar cientes disso e também das complicações sérias que necessitam de encaminhamento imediato.

1.8 Doenças concomitantes na rinossinusite crônica

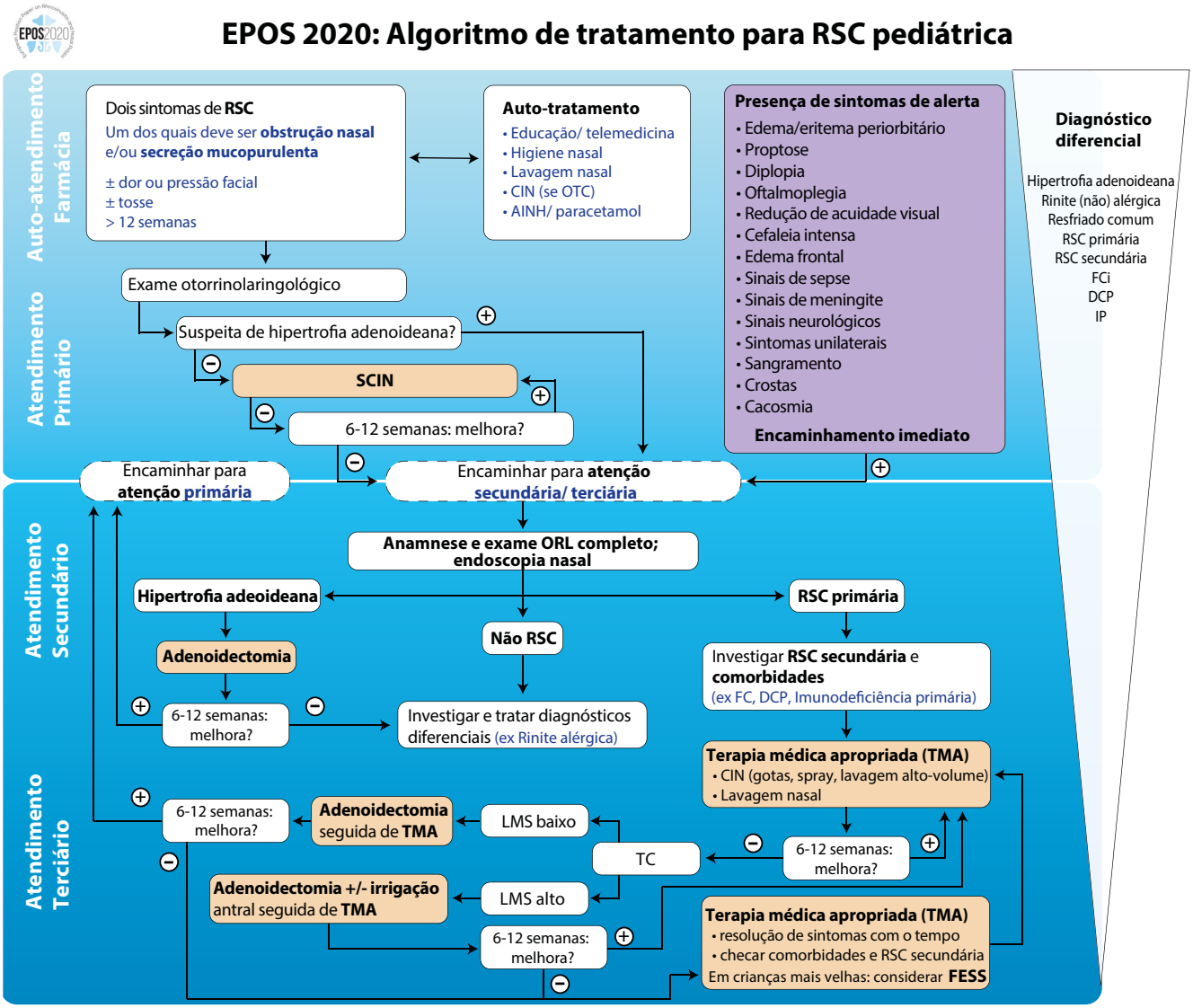
O capítulo 8 discute o papel das doenças concomitantes na RSC. O papel da alergia, incluindo doença atópica do compartimento central(DACC), imunodeficiências e seu papel na RSC, uma investigação feita por otorrinolaringologistas antes de encaminhar a imunologistas, doenças das vias aéreas inferiores, incluindo asma, fibrose cística e discinesia ciliar primária, rinossinusite fún-

Tabela 1.7.1. Evidências que apoiam a terapia de RSC em crianças.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos	1b (-)	Não há evidências de alto nível que sustentem a eficácia de antibióticos de curto ou longo prazo para RSC em crianças.
Corticosteroides nasais	5	Não há evidências sobre a eficácia de esteroides intranasais no tratamento de RSC em crianças. No entanto, o grupo diretor EPOS apoia seu uso à luz de seus efeitos anti-inflamatórios e excelente registro de segurança em crianças.
Esteroides Sistêmicos	1b (+)	Adicionar um ciclo curto de esteroides sistêmicos a um antibiótico (não eficaz por si só) é mais eficaz do que o placebo no tratamento de RSC pediátrica. O uso criterioso deste regime é aconselhado considerando os efeitos colaterais sistêmicos.
Irrigação salina	Ib (+)	Existem alguns ensaios clínicos que demonstram a eficácia das irrigações salinas em pacientes pediátricos com RSC. O grupo diretor EPOS apoia o uso de soro fisiológico à luz do excelente registro de segurança em crianças.
Adenoidectomia	4	A adenoidectomia é eficaz em crianças mais jovens com sintomas de RSC. O grupo diretor EPOS apoia a adenoidectomia em crianças pequenas refratárias à terapia médica adequada.
CENS	4	A CENS é segura e eficaz para o tratamento de crianças mais velhas com RSC refratária à terapia médica ou adenoidectomia prévia.

RSC, rinossinusite crônica; CENS, cirurgia endoscópica sinusal funcional.

Figura 1.17.1. Atendimento integrado em RSC pediátrica.



TMA - tratamento médico apropriado; FCi - fibrose cística; RSC - rinossinusite crônica; TC - tomografia computadorizada; DD - dosagem diária; CIN spray - corticosteroide intranasal spray; LMS - pontuação Lund-Mackay; AINH - anti-inflamatórios não esteroides; OTC - over-the-counter (vendido sem prescrição médica); DCP - discinesia dos cílios primários; IP - imunodeficiência primária.

gica, vasculite e doenças granulomatosas e o seu papel na RSC são todos discutidos.

1.8.1 Papel da alergia e rinossinusite crônica

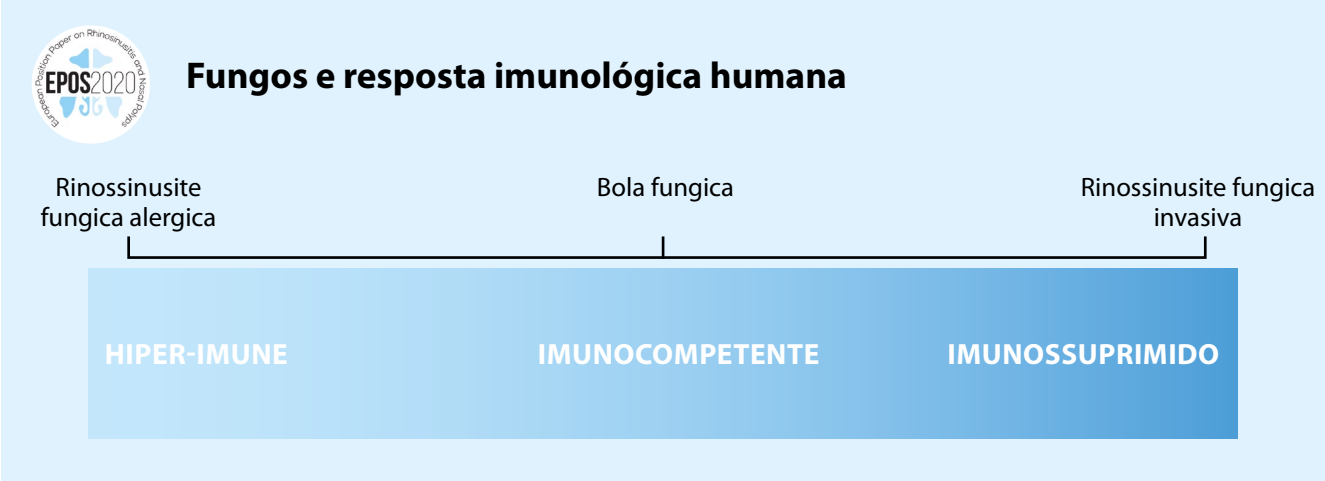
Tornou-se claro nos últimos anos que o papel da alergia na RSC depende de diferentes fenótipos/endótipos da RSC. Em alguns fenótipos/endótipos, como na Rinossinusite fúngica alérgica (AFRS) ou doença atópica do compartimento central(DACC), a alergia parece desempenhar um papel importante, enquanto em outros a prevalência não parece ser maior do que na população em geral, embora mesmo nesses grupos de pacientes, a alergia possa ser um fator agravante. A rinite alérgica (RA) é uma doença altamente prevalente e existe uma sobreposição significativa na sintomatologia entre RSC e RA. Nem sempre é fácil avaliar o papel da sensibilização a alérgenos em pacientes com RSC, especialmente em sensibilizações perenes. O tratamento ideal da rinite alérgica parece aconselhável.

1.8.2 Imunodeficiências e seu papel na RSC

As condições associadas à imunodeficiência são de importância clínica para os rinologistas, porque alguns pacientes que apresentam RSC são predispostos à sua condição por um estado de imunodeficiência. As condições de imunodeficiência podem fazer com que os pacientes com RSC respondam menos favoravelmente às terapias padrão, e alguns pacientes necessitam de tratamento específico para suas imunodeficiências para que o RSC seja tratada de maneira ideal.

A avaliação da função imune em todos os pacientes que apresentam RSC é quase certamente injustificada, pois é provável que produza mais resultados falsos positivos do que resultados verdadeiramente positivos. No entanto, recomenda-se que a recalcitrância a tratamentos padrão (e a recorrência particularmente rápida dos sintomas após a interrupção dos antibióticos) e a associação da RSC com infecções do trato respiratório inferior (pneumonia, principalmente se recorrentes, ou bronquiectasias)

Figura 1.18.1. Overview da interação de fungos e resposta imunológica humana.



sejam usadas para identificar os pacientes que justificam alguma forma de avaliação imunológica. Para pacientes com RSC suspeitos de imunodeficiência humoral devido às características de sua apresentação ou resposta ao tratamento, a medição dos níveis séricos de imunoglobulina é a principal investigação. Se os níveis forem normais, mas a suspeita de imunodeficiência humoral for alta, o encaminhamento a um imunologista clínico é recomendado.

A melhor abordagem para confirmar o diagnóstico de um distúrbio de deficiência de anticorpos é a medição dos títulos de anticorpos específicos do soro (geralmente IgG) em resposta aos antígenos da vacina. Esta abordagem envolve imunizar um paciente com antígenos proteicos (ex: toxóide tetânico) e antígenos polissacarídeos (ex: pneumococos) e avaliar os níveis de anticorpos pré e pós-imunização.

O tratamento de pacientes com deficiência imunológica primária pode consistir em antibióticos de longo prazo, geralmente com metade da dose, vacinação pneumocócica e terapia de reposição de imunoglobulina.

A prevalência de deficiência imunológica secundária está aumentando devido ao aumento do uso de agentes imunossupressores, como rituximabe, corticosteroides e outros medicamentos, portanto, otorrinolaringologistas precisam perguntar diretamente sobre uso de medicamentos imunossupressores em sua anamnese.

1.8.3 Doença das vias aéreas inferiores, incluindo asma em relação à RSC

Dada a conexão epidemiológica e fisiopatológica entre a RSC e a doença das vias aéreas respiratórias inferiores [11, 118], o conceito de doença global das vias aéreas ganhou mais interesse, levando a melhores diagnósticos e abordagens terapêuticas em pacientes com doença global das vias aéreas. A inflamação das vias aéreas inferiores geralmente coexiste na RSC, com até dois terços dos pacientes com RSC afetados por asma, DPOC ou bronquiectasia. Foi relatado que a cirurgia endoscópica dos seios paranasais em pacientes com asma melhora vários parâmetros clínicos da asma com um melhor controle geral da asma, redução na frequência de ataques de asma e número de hospitalizações, bem como diminuição do uso de corticosteroides orais e inalados.

1.8.4 Fibrose cística

A fibrose cística (FCi) é uma condição genética que reduz a vida útil causada por uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), levando a canais de cloreto defeituosos, o que resulta em secreções com mais que o dobro da viscosidade das secreções de indivíduos sem. No mundo ocidental, foram implementados programas nacionais de rastreamento de doenças genéticas específicas para recém-nascidos que incluem a FCi. A polipose nasal bilateral em crianças pode ser um indicador clínico da FCi. Um dos principais objetivos no tratamento de pacientes com FCi é prevenir ou retardar infecções pulmonares crônicas. Há uma alta concordância de bactérias cultivadas dos seios paranasais (com base em lavados, swab, ou biópsias de mucosa) e nos pulmões.

Atualmente, o tratamento da FCi é sintomático, enquanto o tratamento do defeito genético subjacente, curando a doença, ainda não foi possível. No entanto, novas opções de tratamento, como a combinação de Ivacaftor, um potenciador de CFTR, e Tezacaftor, um corretor seletivo de CFTR, mostraram resultados promissores na melhoria da qualidade de vida em pacientes com FCi.

Vários estudos avaliaram o efeito da cirurgia endoscópica dos seios paranasais na função pulmonar com conclusões divergentes. A cirurgia endoscópica dos seios paranasais é recomendada em pacientes com FCi sem infecção pulmonar crônica ou com pulmão transplantado na tentativa de erradicar bactérias gram-negativas nos seios paranasais, evitando ou impedindo a recolonização dos pulmões. Detectar bactérias gram-negativas nos seios paranasais em um estágio inicial é um passo importante para erradicar as bactérias e evitar uma sinusite crônica bacteriana. O uso de antibióticos tópicos se correlaciona com a melhora na pontuação dos sintomas e escore endoscópico e é seguro.

1.8.5 Discinesia ciliar primária

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma coleção de distúrbios hereditários raros que afetam a mobilidade ciliar e é herdada principalmente de maneira autossômica recessiva. Situs inversus (Síndrome de Kartagener) existe em aproximadamente metade de todos os casos de DCP. Homens e mulheres diagnosticados com DCP geralmente apresentam distúrbios de fertilidade, pois o processo reprodutivo depende em grande parte da função ci-

liar. A DCP tem uma forte associação com história de RSC, sendo associada a RSCcPN em 15 a 30% dos pacientes e é comum em crianças com RSC. A DCP também predispõe a infecções bacterianas comumente incluindo H. influenza, *S. pneumoniae* e P. aeruginosa. Na ausência de critérios clínicos e paraclínicos rígidos para o diagnóstico de DCP, a confirmação do diagnóstico apenas com exame clínico é um desafio. Uma análise microscópica eletrônica dos cílios pode fornecer informações valiosas sobre a ultraestrutura e função ciliar. No entanto, deve-se notar que os cílios podem parecer normais em pacientes que apresentam sintomas fortemente sugestivos de DCP devido a mutações que podem resultar em estrutura normal. Vários estudos mostraram que o óxido nítrico(NO) exalado, particularmente os níveis de produção nasal de NO, são baixos em pacientes com DCP. Um valor de corte de NO <77nl/min pode permitir a detecção de DCP com sensibilidade e especificidade de 98% e maior que 99%, respectivamente, após excluir FC e infecções respiratórias virais agudas. Demonstrou-se que a terapia prolongada com macrolídeos produz uma melhora acentuada na sintomatologia da DCP devido às propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras do antibiótico. A cirurgia endoscópica dos seios paranasais pode ser necessária quando o tratamento medicamentoso falhar.

1.8.6 Rinossinusite fúngica

Os fungos são onipresentes em nosso ambiente e, com técnicas adequadas, podem ser encontrados no muco nasal de quase todos os seios paranasais saudáveis e doentes. No entanto, existem várias formas de doença sinusal associadas aos fungos como patógenos. Nessas situações, em vez dos fungos que determinam o processo da doença, geralmente é o estado imunológico do hospedeiro que determina a apresentação clínica (Figura 1.8.1).

Houve muito debate prévio sobre o papel dos fungos na RSCcPN. Alguns autores propuseram que uma resposta a fungos poderia ser a base para a maioria das formas polipoides da RSC de tipo 2. No entanto, pesquisas subsequentes não embasaram isso [119, 120]. Assim, este capítulo discutirá esses três fenótipos de RSC relacionada a 'fungos', mas um foco intencional feito na AFRS como um único fenótipo, e seu tratamento, dentro da definição mais ampla de RSC.

Uma bola fúngica é uma coleção não invasiva de detritos fúngicos. Estudos recentes revelaram que variações anatômicas não são grandes contribuintes para a sua formação e que no seio maxilar é mais frequentemente relacionada com as intervenções odontológicas [121-123]. A neo-osteogênese da parede do seio maxilar é comum em bolas fúngicas comparadas a pacientes normais e é independente da coinfecção bacteriana [124]. A opacificação isolada do seio maxilar ou esfenoidal é um marcador de neoplasia em 18% e malignidade em 7 a 10% dos pacientes que apresentam esses achados radiológicos, de modo que os clínicos devem ser cautelosos com o tratamento conservador e ter um limiar baixo para intervenção cirúrgica precoce [125]. Pouco mudou no manejo das bolas fúngicas desde 2012, que permanece cirúrgico, consistindo na remoção através de uma antrostomia adequada. No entanto, a disfunção persistente da cavidade sinusal com estase de muco foi de até 18% e, portanto, alguns autores propuseram uma maxilectomia medial para alguns casos[126]. A rinossinusite fúngica invasiva (IFRS) está quase sempre associada a imunocomprometimento, dos quais diabetes (50%) e malignidade hematológica (40%) representam 90% da imunossupressão relatada[127]. A RSFI é definido como qualquer estado no qual as hifas fúngicas possam ser vistas 'dentro' do tecido da mucosa, demonstrando angio-invasão clássica ou outros padrões infiltrativos[128] que resultam em trombose, infarto de tecido e necrose. Embora originalmente tenham sido descritas várias formas de doença invasiva: granulomatosa, crônica e fulminante, todas elas representam potencialmente uma reação imunocomprometida do hospedeiro ao fungo[129]. Os patógenos causadores mais comuns continuam sendo os zigomicetos (Rhizopus, Mucor, Rhizomucor) e as espécies de Aspergillus. A doença unilateral em achado radiologico é típica [130, 131], mas a ausência de realce ao contraste na RM é mais sensível (86%) do que a TC (69%) na detecção de doença fúngica invasiva [132]. A análise sérica por PCR (soro ou sangue total) e/ou pesquisa de galactomanana para aspergilose invasiva pode ser útil [133]. Existem três princípios para o tratamento:

1. A terapia antifúngica sistêmica deve ser iniciada;
2. Os pacientes devem ser submetidos, pelo menos, a cirurgia endoscópica para desbridamento do tecido necrótico nasossinusal, o que pode precisar ser repetido;
3. A imunossupressão do paciente deve ser reduzida quando possível.

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é um subtipo de rinossinusite crônica polipoide, caracterizada pela presença de mucina eosinofílica com hifas fúngicas não invasivas nos seios paranasais e uma hipersensibilidade do tipo I a fungos. O grupo diretor do EPOS2020 discutiu se o termo 'rinossinusite fúngica eosinofílica' seria um termo amplo melhor, mas foi acordado que 'rinossinusite fúngica alérgica' deve ser mantida como o termo principal devido ao uso comum, reconhecendo que nem todos os casos têm evidências de uma reação alérgica a fungos. A RSFA representa cerca de 5 a 10% dos casos de RSC [134].

Idealmente, todos os cinco critérios maiores de diagnóstico descritos originalmente por Bent-Kuhn devem ser atendidos para fazer o diagnóstico, uma vez que três dos cinco critérios são comuns na maioria dos casos de RSCcPN. Esses critérios maiores consistem no seguinte [135]:

1. Polipose nasal;
2. Fungos na coloração;
3. Mucina eosinofílica sem invasão fúngica no tecido sinusal;
4. Hipersensibilidade do tipo I a fungos e;
5. Achados radiológicos característicos com densidades heterogênias de tecidos moles na tomografia computadorizada e na unilateralidade ou envolvimento anatômico sinusal discreto.

Os critérios menores incluem erosão óssea, cristais de Charcot Leyden, doença unilateral, eosinofilia periférica, cultura fúngica positiva e ausência de imunodeficiência ou diabetes [136]. A TC mostra hiperdensidades densamente compactadas nos seios paranasais, com expansão e erosão das paredes ósseas, ao passo que na ressonância magnética ocorrem ausência de sinais nas sequências T1 e T2 [137]. O suporte principal do tratamento continua sendo a cirurgia, já que o tratamento medicamentoso geralmente é ineficaz. No entanto, os corticosteróides orais tanto no pré como no pós-operatório são benéficos [138]. Os corticosteroides

tópicos reduzem a recorrência [139] e a imunoterapia para alérgenos também foi útil em indivíduos atópicos, mas os estudos são retrospectivos e pouco potentes. Existem evidências de que os antifúngicos orais podem reduzir a recorrência, mas não melhoram os sintomas.

A rinossinusite fúngica continua sendo um fenótipo importante da RSC em suas formas invasivas e não invasivas. Os médicos devem ter um limiar baixo para buscar seu diagnóstico, principalmente em pacientes imunocomprometidos. O suporte principal do tratamento permanece cirúrgico, embora possa ser combinado com tratamento medicamentos nas formas invasivas e alérgicas. Veja a Figura 1.6.2. que inclui uma via de atendimento integrado para o AFRS, embora o grupo diretor do EPOS 2020 tenha percebido que o diagnóstico na atenção primária e secundária pode ser difícil.

1. 8.7 Vasculite

A vasculite associada à ANCA inclui granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA), GPA e poliangiite microscópica (MPA) e freqüentemente afeta o trato respiratório superior e, especificamente, a região nasossinusal, onde podem ser confundidos com formas mais comuns de rinossinusite crônica. Classicamente, o GPA afeta o nariz, pulmões e rins, mas pode estar presente em qualquer sistema e são reconhecidas formas limitadas da doença. Dois terços dos pacientes apresentam inicialmente um sintoma relacionado à ORL, dos quais a maioria é em nariz e seios paranasais. Durante o curso da doença, a maioria dos pacientes com GPA apresenta sintomas nasais com crostas (75%), rinorreia (70%), congestão nasal (65%), sangramento (59%), perda do olfato (52%) e dor facial (33%) [140, 141]. Os testes ANCA tornaram- se a base do diagnóstico na vasculite. Um teste c-ANCA positivo e a proteinase-3 (PR3) confirmarão o diagnóstico clínico de GPA em até 95% dos pacientes com doença sistêmica ativa. Um teste de ANCA deve ser considerado em qualquer paciente com manifestações clínicas suspeitas, em particular crostas e sangramentos nasais, especialmente se eles se sentirem desproporcionalmente indispostos [142].

O abuso de cocaína nasal pode se assemelhar aos sintomas nasossinusais do GPA e pode dar positividade ao c-ANCA e PR-3, dificultando a diferenciação entre as condições [143]. Sem tratamento, a sobrevida média do GPA sistêmico é de cinco meses. O tratamento imunossupressor moderno, seguindo uma estratégia de remissão, indução e manutenção combinadas, melhorou drasticamente a uma sobrevida média de 21,7 anos a partir do diagnóstico auxiliado por maior conscientização e diagnóstico precoce. Irrigação nasal, corticosteroides tópicos intranasais em sprays ou cremes (ex: triancinolona e/ou um lubrificante nasal, como 25% de glicose e glicerina, pomada de mel ou gel aquoso são geralmente recomendados juntamente com o desbridamento regular das crostas. O possível papel etiológico do *Staphylococcus aureus* levou ao uso de sulfametoxazol-trimetroprim oral a longo prazo e cremes anti-estafilocócicos tópicos no nariz. A cirurgia reconstrutiva tem um papel muito limitado e está associada a maus resultados, aumento de cicatrizes e aderências, portanto esse deve ser o último recurso. A granulomatose eosinofílica com poliangeite (GEPA) (anteriormente síndrome de Churg Strauss) é uma forma rara de vasculite caracterizada por asma de início no adulto, rinite grave, pólipos nasais e outras manifestações sistêmicas como resultado da infiltração granulomatosa eosinofílica generalizada de tecidos [144]. A GEPA deve ser considerada em qualquer paciente com polipose nasal grave que não esteja respondendo à terapia convencional. A GEPA ativa é caracterizada por eosinofilia periférica acentuada (geralmente> 1500 células/ul ou> 10%) e a positividade para ANCA é encontrada em uma proporção dos pacientes. Na maioria dos pacientes, o controle da doença é alcançado com terapia imunossupressora, geralmente prednisolona oral +/- drogas citotóxicas orais, como ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetil e metotrexato, dependendo da gravidade da doença na apresentação. A sarcoidose é uma doença inflamatória crônica multissistêmica, de etiologia desconhecida, caracterizada por granuloma não caseoso. Não há teste definitivo para sarcoidose além de uma biópsia positiva. Os exames de sangue podem incluir níveis séricos elevados e de cálcio urinário, fosfatase alcalina aumentada e enzima conversora de angiotensina sérica aumentada, mas nenhum é diagnóstico (sensibilidade 60%; especificidade 70%). Os corticosteróides sistêmicos continuam sendo a base do tratamento na sarcoidose, embora a hidroxicloroquina, agentes citotóxicos para esteroides, como o metotrexato e antagonistas do TNF-alfa, como o infliximabe, estejam sendo utilizados.

1.9 Participação do paciente, predição, medicina de precisão e implementação

1.9.1 Participação do paciente na RSC

A participação do paciente na rinossinusite pode estar relacionada individualmente à participação do paciente no desenho e/ou discussão do plano de tratamento ou à participação no acompanhamento após tratamento medicamentoso ou cirúrgico [145]. Há pesquisas limitadas sobre o impacto da participação do paciente nos resultados do tratamento na RSC.

Além disso, o envolvimento do paciente é reconhecido como um componente-chave do desenvolvimento de diretrizes da prática clínica, com implicações importantes para a implementabilidade das diretrizes [146]. Aspectos da participação do paciente são abordados pela primeira vez no EPOS2020, porque o envolvimento do paciente é essencial no desenvolvimento de seus futuros cuidados. Os pacientes estavam envolvidos ativamente no desenvolvimento do EPOS2020. Iniciativas recentes de saúde móvel para educar pacientes sobre RSC, sobre o uso correto de medicamentos e opções de tratamento foram implementadas em certas áreas da Europa com sucesso [147]. Embora eles permitam um acompanhamento mais proativo dos pacientes com monitoramento remoto dos sintomas pelos médicos [147, 148], o impacto da saúde eletrônica nos resultados da RSC ainda precisa ser definido e comprovado.

Para pacientes individuais, a tomada de decisão compartilhada é um dos quatro princípios fundamentais da Medicina de Precisão [149]. Para melhorar a conformidade, é importante explicar o objetivo do uso contínuo ou de qualquer tratamento de manutenção para controlar os sintomas e reduzir a necessidade de intervenções recorrentes. Informações sobre segurança do tratamento e instruções de uso devem ser fornecidas em todos os idiomas necessários. Embora os médicos provavelmente compreendam a natureza crônica da doença sinusal em muitos pacientes e a necessidade de tratamento contínuo, é essencial compartilhar isso

com o paciente desde o início. O objetivo do tratamento é alcançar um controle adequado dos sintomas com a menor necessidade de intervenção possível; para muitos, isso envolverá o uso contínuo de tratamentos intranasais e, em alguns, a necessidade repetida de tratamentos sistêmicos ou intervenções cirúrgicas. Alguns pacientes permanecerão inadequadamente controlados, apesar de receberem os melhores cuidados atuais baseados em evidências. A cura, com uma ausência de sintomas no cenário de não uso contínuo de medicamentos, é incomum na RSC, com exceção da doença sinusal localizada onde houve uma causa curável, como uma fonte odontogênica.

1.9.2 Prevenção de doenças primárias, secundárias e terciárias em RSC

A prevenção pode ser considerada primária, secundária e terciária [150]. A prevenção primária visa reduzir a incidência da doença, reduzindo a exposição a fatores ou gatilhos de risco. A RSC é uma doença heterogênea, na qual inflamação, disfunção mucociliar e alterações na comunidade microbiana interagem com diferentes influências para causar a doença; a etiologia é provavelmente multifatorial, e as oportunidades para evitar o direcionamento de causas específicas provavelmente irão variar entre os subgrupos. Os fatores ocupacionais e ambientais, especialmente a exposição à fumaça do tabaco, são de crescente importância na prevenção primária e os efeitos do aquecimento global devem ser cuidadosamente monitorados.

Devem ser consideradas comorbidades como alergia, asma e DRGE. Fatores genéticos e microbiológicos provavelmente se tornarão de maior importância. O diagnóstico precoce e a seleção do tratamento ideal são fundamentais para a prevenção secundária. A otimização do tratamento medicamentoso e a consideração do momento e da extensão da cirurgia podem melhorar os resultados. Na prevenção terciária, deve-se realizar uma revisão cuidadosa do tratamento, técnica e conformidade com a medicação em andamento. O crescimento dos aplicativos digitais de assistência médica e do paciente pode incentivar o autogerenciamento e aumentar a conformidade. Há um pequeno número de estudos usando grandes conjuntos de dados que sugerem que a cirurgia endoscópica dos seios paranasais para RSC reduz a incidência anual de novos diagnósticos de asma. Aqueles pacientes que são submetidos a cirurgias posteriores podem desenvolver taxas mais altas de asma do que aqueles que são submetidos a cirurgias em um determinado período de tempo. Finalmente, a prevenção de doenças recorrentes é importante. Foi demonstrado que o uso continuado de corticosteroides intranasais após a cirurgia melhora os escores endoscópicos pós-operatórios em todos os pacientes com RSC e, naqueles com RSCcPN, reduz o risco de recorrência. A adesão aos medicamentos prescritos no pós-operatório caiu para apenas 42% aos 12 meses após a cirurgia em um estudo, apesar do contato telefônico regular; estratégias para melhorar isso, como a utilização de tecnologia digital, provavelmente serão importantes no futuro. Pode-se também imaginar que outras formas de garantir a aplicação de medicamentos no pós-operatório, por exemplo, com stents farmacológicos, podem resolver o problema da adesão. Um pequeno número de estudos descobriu que a exposição ocupacional a irritantes pode aumentar o risco de recorrência. Quaisquer fatores que se pensa estarem envolvidos na etiologia subjacente da RSC em cada paciente devem ser abordados sempre que possível para reduzir o risco de recorrência. Em contraste com o grande número de estudos que avaliaram alterações na qualidade de vida relacionada a saúde (HRQL) após o tratamento, poucos estudos avaliaram a satisfação do paciente com os resultados do tratamento e somente após intervenções cirúrgicas. Embora os dados sejam limitados, parece que o aconselhamento pré-tratamento para garantir que um paciente tenha expectativas realistas sobre os resultados do tratamento é importante para evitar um paciente insatisfeito. Isso se refere à melhora geral e naqueles sintomas considerados mais importantes para o paciente, além de otimizar os resultados com relação aos sintomas nasais.

1.9.3 Predição

Não há estudos avaliando a história natural da RSC não tratada, embora exista alguma evidência dos efeitos adversos do atraso no tratamento cirúrgico [151]. Não obstante as considerações éticas, há claramente uma necessidade urgente de mais pesquisas nessa área. Da mesma forma, existem muito poucos estudos prevendo os resultados do tratamento medicamentoso. Ao prever os resultados após a cirurgia dos seios paranasais, vários estudos mostraram que o escore de sintomas pré-operatório, como o SNOT-22, é o melhor preditor de resultados [152, 153]. A cirurgia primária tem melhores resultados do que a revisão. Quando a perda do olfato é um sintoma importante, a resposta na função olfativa aos corticosteroides orais prediz o resultado da cirurgia. A previsão de doenças recorrentes envolve muitos fatores, incluindo idade, sexo, etnia, comorbidades e duração da doença. Os níveis de eosinófilos no sangue e no tecido podem ser medidos com pouco gasto adicional e podem ser usados para ajudar a prever o risco de recorrência e a necessidade de cuidados pós-operatórios direcionados.

1.9.4 Medicina de precisão

Em 2015, o presidente Obama lançou a iniciativa de medicina de precisão: "entregar o tratamento certo na hora certa, sempre, para a pessoa certa". Os princípios da medicina de precisão podem ser implementados nos algoritmos de tratamento de adultos existentes para RSC [149]. No momento do diagnóstico, é possível prever o sucesso do tratamento iniciado, bem como a participação do paciente nas decisões relacionadas ao plano de tratamento. A medicina de precisão permite o suporte em tempo real à decisão clínica no ponto de atendimento, com a implementação de um atendimento harmonizado com base em critérios de qualidade e permite que os pacientes sejam tratados e monitorados com mais precisão e eficácia para melhor atender às suas necessidades individuais. Reúne clínicos de muitas especialidades inter-relacionadas, cientistas e, acima de tudo, pacientes, em um esforço colaborativo para fornecer o gerenciamento mais eficiente e eficaz.

1.9.5 Implementação

A implementação de diretrizes de alta qualidade e documentos de posicionamento é essencial para melhorar a prática clínica e a saúde pública. Tentamos tornar o EPOS2020 implementável, redigindo um resumo executivo claro e conciso com extensos com todas as evidências por trás dele. Esperamos que o sumário

executivo seja traduzido em todos os idiomas necessários. Além disso, contatamos muitos líderes de opinião em todo o mundo para revisar e comentar o documento e incluímos suas sugestões no texto final. Percebemos que nem todos os conselhos do EPOS2020 podem ser seguidos em todos os sistemas de saúde e circunstâncias sociais. Um plano de implementação completo será gravado separadamente no documento EPOS2020 em um futuro próximo.

1.10 Perspectiva farmacêutica sobre rinossinusite

O capítulo 10 apresenta a perspectiva farmacêutica sobre rinossinusite e oferece conselhos específicos aos farmacêuticos sobre como diferenciar e tratar as várias formas de RSA (resfriado comum, rinossinusite pós-viral e rinossinusite bacteriana aguda) e RSC em contraste com a rinite alérgica. Ênfase especial foi dada à prevenção de antibióticos no tratamento da rinossinusite e ao papel que o farmacêutico pode ter ao aconselhar os pacientes sobre o uso correto dos sprays nasais.

1.11 Prioridades de pesquisa em rinossinusite

O capítulo 11 fornece uma visão geral das prioridades de pesquisa. Em muitas áreas da rinossinusite, as evidências ainda são de baixa qualidade e a maioria dos subcapítulos no EPOS2020 terminou originalmente com: 'são necessárias mais pesquisas para fornecer evidências de alta qualidade'. Decidimos, portanto, remover a maioria dessas exortações e reunir as questões mais urgentes neste capítulo final.

1.12 Métodos utilizados no EPOS2020

No capítulo 12, os métodos utilizados no EPOS2020 são discutidos. Descrevemos que a estratégia de desenvolvimento usada no EPOS2020 foi publicada antes de iniciarmos o trabalho [155]. Fizemos uma revisão sistemática completa da literatura e usamos a metodologia GRADE para recomendações. Em um grande número de questões clínicas práticas com nível de evidência baixo ou muito baixo, realizamos um exercício Delphi.

Referências

1. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl. 2007:1-136.
2. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. Rhinol Suppl. 2005:1-87.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl. 2012;23:3 p preceding Tabela of contents, 1-298.
4. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy 2011;66:1216-23.
5. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy 2017;72:274-81.
6. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. Allergy 2014;69:1205-14.
7. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. International Forum of Allergy & Rhinol. 2015;5:996-1003.
8. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. J Neurosurg Pediatr 2011;7:567-74.
9. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). BMJ open 2018;8:e018788.
10. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. Rhinology 2018;56:216-26.
11. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol. 2016;137:1449-56.e4.
12. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. Allergy. 2012;67:91-8.
13. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, Mortensen J, Backer V, von Buchwald C. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy. 2014;28:383-7.
14. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. Allergy 2018;73:993-1002.
15. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy 2017;72:282-90.
16. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150:479-86.
17. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clin and Transl Allergy. 2019;9:30.
18. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. Primary Care Resp Journal. 2012;21:174-9.
19. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2015;125:1056-61.
20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;113:104-9.
21. Teul I, Zbislawski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. J Physiol Pharmacol. 2007;58

Suppl 5:691-7.

22. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. Arch of Otolaryng--Head & Neck Surg 2011;137:792-7.
23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clinical Otolaryngol. 2006;31:390-8.
24. Teul I, Baran S, Zbislawski W. Upper respiratory tract diseases in self-evaluation of health status of Polish students based on the SF-36 questionnaire. J Physiol Pharmacol. 2008;59 Suppl 6:697-707.
25. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Laryngoscope 2013;123:57-63.
26. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. Clin Otolaryngol 2012;37:276-82.
27. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143:147-51.
28. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitisThe economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2009;23:392-5.
29. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott C. The Socioeconomic Cost of Chronic Rhinosinusitis Study. Rhinology 2020;in press.
30. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of Dutch adult patients with Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2020;in press.
31. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 2009;118:185-9.
32. Gross Mark; Burgess LP, Rick; Sheridan. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. Laryngoscope 1997;107:1080-5.
33. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118:344-9.
34. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;144:440-5.
35. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital Health Stat. 10 2002:1-109.
36. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. J Occup Environ Med. 2003;45:5-14.
37. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. Current Allergy and Asthma Reports 2017;17:20.
38. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. PloS one 2018;13:e0192330.
39. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. Pediatrics 2007;119:e1408-12.
40. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol - Head & Neck Surg. 2003;129:S1-32.
41. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. Pediatrics. 2011;127:28-34.
42. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States) 2015;152:S1-S39.
43. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. Laryngoscope. 2013;123:11-6.
44. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. Laryngoscope. 2010;120:631-4.
45. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3:493-6.
46. Loftus PA, Lin J, Tabaee A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. Int Forum of Allergy & Rhinol. 2016;6:328-33.
47. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5:667-73.
48. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. Eur Resp Journal. 2013, 826-43.
49. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. Allergy. 2018;73:1244-53.
50. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2005;15:49-55.
51. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;17:232-8.
52. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. Rhinology. 2011;49:11-6.
53. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:241-4.
54. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. Rhinology. 2012;50:129-38.
55. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. Allergy. 2015;70:533-9.
56. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol. 2019;143:1207-14.
57. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. Allergy. 2011;66:556-61.
58. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy. 2019, 10.1111/all.14106.
59. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. Laryngoscope. 2018;128:2015-21.
60. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Respiratory research 2018;19:129.
61. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin Exp Allergy 2016, 10.1111/cea.12836.
62. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. Int forum All & Rhinology. 2014;4:200-6.
63. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. Int Arch Allergy Immunol. 2019;180:72-8.
64. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. The Jof Allergy and Clin Immunol In Practice. 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
65. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. Am J Rhinol Allergy 2017;31:12-5.
66. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology Supplement 2017;54:1-30.
67. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.181.
68. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. Am J Med. 2006;119:91-2.
69. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional

impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. J Neurosci. 2010;30:2324-9.

70. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. Chem Senses. 2006;31:27-31.
71. Jones NS. Sinogenic facial pain: Diagnosis and management. Otolaryngol Clin North Am. 2005;38:1311-25.
72. Kirsch CFE, Bykowski J, Aulino JM, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sinonasal Disease. J Am Coll Radiol 2017;14:S550-9.
73. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. Laryngoscope 2002;112:224-9.
74. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. American J of Rhinology 2005;19:175-9.
75. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryng - Head & Neck Surg. 1997;117:S35-40.
76. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. Rhinology. 2009;47:59-65.
77. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitus. Rhinology. 1993;31:183-4.
78. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
79. Amine M, Lininger L, Fargo KN, Welch KC. Outcomes of endoscopy and computed tomography in patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3:73-9.
80. Daramola OO, Lidder AK, Ramli R, et al. Patient knowledge and perception of computed tomography scan in the management of chronic rhinosinusitis symptoms. Laryngoscope. 2015;125:791-5.
81. Leung RM, Chandra RK, Kern RC, Conley DB, Tan BK. Primary care and upfront computed tomography scanning in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: A cost-based decision analysis. Laryngoscope. 2014;124:12-8.
82. Bulla S, Blanke P, Hassepass F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: Feasibility and image quality. Eur J of Radiology. 2012;81:2246-50.
83. Sodickson A. CT radiation risks coming into clearer focus. BMJ. 2013;346:f3102-f.
84. Fraczek M, Guzinski M, Morawska-Kochman M, Krecicki T. Investigation of sinonasal anatomy via low-dose multidetector CT examination in chronic rhinosinusitis patients with higher risk for perioperative complications. Eur Arch of Oto-Rhino-Laryngol. 2017;274:787-93.
85. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. J of Allergy and Clin. Imm. 2011;128:988-9.
86. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2010;48:318-24.
87. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:22-32.
88. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. Am J Rhinol Allergy. 2019, 10.1177/1945892419892157:1945892419892157.
89. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, Stoddart A, Sheikh A. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: A systematic review. Allergy. 2018;73:1609-21.
90. Eiringhaus K, Renz H, Matricardi P, Skevaki C. Component-Resolved Diagnosis in Allergic Rhinitis and Asthma. J Appl Lab Med 2019;3:883-98.
91. Lotsch J, Hummel T. A data science-based analysis of seasonal patterns in outpatient presentations due to olfactory dysfunction. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.099.
92. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. Rhinology. 2019;57:1-41.
93. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. Laryngoscope. 2000;110:1071-7.
94. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125:1005-10.
95. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. Proc of the Nat Academy of Sciences. 2017;114:11275-84.
96. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The clinical implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. Rhinology. 2019;57:2-9.
97. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the European position paper on diagnostic tools in rhinology - computational fluid dynamics. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.269.
98. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.296.1.
99. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. Int Forum All & Rhinology. 2012;2:376-85.
100. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. Am J of Rhinol & Allergy. 2013;27:396-402.
101. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019;74:2312-9.
102. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. Rhinology. 2019;57:190-9.
103. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet. 2019;394:1638-50.
104. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:1024-31.e14.
105. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:557-67.
106. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8:1395-405.
107. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (DREA)-a EAACI position paper. Allergy. 2018, 10.1111/all.13599.
108. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:111-7.
109. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. Laryngoscope. 2013;123:2360-3.
110. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. Int. Forum of Allergy and Rhinol. 2012, 362-9.
111. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Drunen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. Allergy. 2014;69:828-33.
112. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? Laryngoscope. 2015;125:1282-3.
113. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. Med Sci. (Basel) 2019;7.
114. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. Otolaryngol - Head & Neck Surgery. 2014;151:542-53.
115. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2016;126:739-45.
116. Skoner DP, Anfuso A, Ramadan H, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. Am J of Resp and Crit Care Med. 2015;191.
117. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics. 2000;105:E22.

118. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2016;8:527-34.
119. Orlandi RR, Marple BF. The role of fungus in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2010;43:531-7, viii.
120. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;50:1-12.
121. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. The Tohoku J of exp medicine. 2014;232:201-6.
122. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7:1070-5.
123. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2010;3:136-40.
124. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. J Craniofac Surg. 2018;29:e44-e7.
125. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. Am J Otolaryngol. 2017;38:237-43.
126. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. Int J Otolaryngol. 2013;2013:731640.
127. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. Laryngoscope. 2013;123:1112-8.
128. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. Br J Ophthalmol 2016;100:184-8.
129. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Arch. of Otolaryngol. -- Head & Neck Surgery. 1997;123:1181-8.
130. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8:1459-68.
131. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;154:759-64.
132. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137:1005-10.
133. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2015;61:1263-72.
134. Bakhshaee M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. Eur. Archives of Oto-rhino-laryng. 2014;271:2871-5.
135. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;111:580-8.
136. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. J of Allergy & Clin. Immunology. 1995;96:24-35.
137. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. Radiographics. 2007;27:1283-96.
138. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2007;136:252-7.
139. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. Am J of otolaryngol. 2017;38:321-4.
140. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. Rhinology. 2006;44:227-33.
141. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. The J of Laryngol and otology. 2007;121:653-8.
142. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nature reviews Rheumatol. 2017;13:683-92.
143. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. Rhinology. 2014;52:104-11.
144. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. Int. J of immunopath and pharmacol. 2016;29:151-9.
145. Hellings PW. Joint action with European CRSwNP Patients for better outcomes. Rhinology. 2019;57:321.
146. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. Rhinology. 2019;57:331-5.
147. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. Rhinology. 2018;56:209-15.
148. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9:345-51.
149. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. Allergy. 2017;72:1297-305.
150. Hopkins C, Surda P, Bast F, Hettige R, Walker A, Hellings PW. Prevention of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:307-15.
151. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Rhinology. 2015;53:10-7.
152. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2015;125:1779-84.
153. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. Rhinology. 2016;54:111-6.
154. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; in press.
155. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. Rhinology 2019;57:162-8.

2. Classificação, definição e terminologia

2.1 Definições

2.1.1 Sinusite x rinossinusite

O termo rinossinusite define a coexistencia da rinite e da sinusite, sendo dificil, tanto fisiológica quanto fisiopatologicamente, fazer uma distinção entre o nariz e seios, embora uma área possa ser mais evidentemente afetada do que outra. Esse termo foi usado pela primeira vez no início dos anos 90 e tem sido amplamente adotado internacionalmente [1-9].

Na atenção primária, os clínicos gerais podem distinguir entre rinossinusite e rinite; na assistência secundária, os cirurgiões otorrinolaringologistas podem distinguir entre fenótipos de rinossinusite e, nos cuidados terciários, os rinologistas podem distinguir entre endótipos de rinossinusite. Na atenção primária, pacientes com sintomas de obstrução nasal, rinorréia, pressão facial, dor, sem barotrauma e com olfato preservado, provavelmente apresentam apenas rinite [10]. Além disso, aqueles que são mais jovens (<35 anos) com piora sazonal, exacerbações relacionadas a exposição à alérgenos e envolvimento de outros locais (conjuntiva, pulmão, pele) provavelmente apresentam rinite [11-13].

2.1.2 Definição clínica

2.1.2.1 Adultos

Rinossinusite = inflamação do nariz e seios paranasais caracterizada por dois ou mais sintomas *, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou secreção nasal (rinorréia anterior / posterior):

- ± dor / pressão facial
- ± redução ou perda do olfato

e também

- sinais endoscópicos de:
  - pólipos nasais e/ou
  - secreção mucopurulenta principalmente do meato médio e/ou
  - edema/obstrução da mucosa principalmente no meato médio

e/ou

- alterações na TC:
  - alterações mucosas dentro do complexo osteomeatal e/ou seios

  [Espessamento mínimo, envolvendo apenas 1 ou 2 paredes e não a área ostial é improvável que represente rinossinusite [14, 15]]

[* Reconhece-se que os sintomas têm alta sensibilidade, mas baixa especificidade, portanto, a necessidade de achados objetivos.]

2.1.2.2 Crianças

Rinossinusite = inflamação do nariz e seios paranasais caracterizada por dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio / obstrução / congestão nasal ou secreção nasal (rinorréia anterior / posterior):

- ± dor facial
- ± tosse [16]

e também

- sinais endoscópicos de:
  - pólipos nasais e/ou
  - secreção mucopurulenta principalmente do meato médio e/ou
  - edema / obstrução da mucosa principalmente no meato médio

e/ou

- alterações na TC:
  - alterações da mucosa dentro do complexo osteomeatal e/ou seios

2.1.3 Definição para estudos epidemiológicos e Clínica Geral

Para estudos epidemiológicos e atendimento por não-especialistas, a definição é baseada na sintomatologia geralmente sem exame otorrinolaringológico ou radiólogico.

2.1.3.1 Rinossinusite aguda (RSA) em adultos

A rinossinusite aguda em adultos é definida como:
início súbito de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou secreção nasal (rinorréia anterior/posterior):

- ± dor facial / pressão,
- ± redução ou perda de olfato por <12 semanas;

com intervalos livres de sintomas, se o problema for recorrente, com validação por telefone ou entrevista.

2.1.3.2 Rinossinusite aguda em crianças

Rinossinusite aguda em crianças é definida como:
início súbito de dois ou mais dos sintomas:

- bloqueio nasal/obstrução/congestão
- ou secreção nasal mucóide
- ou tosse (diurna e noturna)

por <12 semanas;
com intervalos livres de sintomas se o problema for recorrente; com validação por telefone ou entrevista.

Perguntas sobre sintomas alérgicos (por exemplo, espirros, rinorréia aquosa, prurido nasal e ocular e lacrimejamento) devem ser incluídas.

2.1.3.3 Rinossinusite aguda recorrente (RSAR)

A RSA pode ocorrer uma ou mais vezes em um período de tempo definido. Isso geralmente é expresso como episódios/ano, mas com resolução completa dos sintomas entre os episódios.
A RSA recorrente (RSAR) é definida como ≥ 4 episódios por ano com intervalos livres de sintomas (3, 17).

2.1.3.3 Definição de rinossinusite crônica em adultos

A rinossinusite crônica (com ou sem pólipos nasais) em adultos é definida como:
presença de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou descarga nasal (rinorréia anterior/posterior):

- ± dor / pressão facial;
- ± redução ou perda de olfato;

por ≥12 semanas; com validação por telefone ou entrevista.

Perguntas sobre sintomas alérgicos (por exemplo, espirros, rinorréia aquosa, prurido nasal e ocular) devem ser incluídas.

2.1.3.4 Definição de rinossinusite crônica em crianças

A rinossinusite crônica (com ou sem pólipos nasais) em crianças é definida como:
presença de dois ou mais sintomas, um dos quais deve ser bloqueio/obstrução/congestão nasal ou secreção nasal (rinorréia anterior/posterior):

- ± dor facial / pressão;
- ± tosse;

por ≥12 semanas; com validação por telefone ou entrevista.

2.1.4 Definição para pesquisa

Para fins de pesquisa, a rinossinusite aguda é definida clinicamente. A bacteriologia (punção antral, cultura de meato médio) e/ou radiologia (TC) são recomendadas, mas não obrigatórias. Para fins de pesquisa, a rinossinusite crônica é definida clinicamente e deve ser baseada em fenótipos e endótipos, com e sem cirurgia prévia. Pode incluir subanálise para outras comorbidades.

2.1.4.1 Definição de rinossinusite crônica quando não há cirurgia sinusal realizada previamente

Rinossinusite crônica com pólipos nasais: bilaterais, visualizados endoscopicamente no meato médio.
Rinossinusite crônica sem pólipos nasais: ausência de pólipos visíveis no meato médio, se necessário após descongestionante. Esta definição aceita que existe um espectro de doença na RSC que inclui alteração polipoide nos seios paranasais e/ou meato médio, mas exclui aqueles com doença polipoide que se apresenta na cavidade nasal para evitar sobreposição.

2.1.4.2 Definição de rinossinusite crônica quando uma cirurgia sinusal é realizada

Uma vez que a cirurgia altera a anatomia da parede lateral, a presença de pólipos é definida como lesões pedunculadas bilaterais em oposição à granulosa> 6 meses após a cirurgia no exame endoscópico. Qualquer alteração da mucosa sem pólipos evidentes deve ser considerada rinossinusite crônica sem pólipos nasais.

2.1.4.3 Comorbidades para subanálise em pesquisa

As seguintes condições devem ser consideradas para subanálise:

1. Doença respiratória exacerbada por AINHs (DREA). Sensibilidade à aspirina baseada em provocação oral, brônquica ou nasal positiva ou uma história óbvia;
2. Asma/hiper-reatividade brônquica/doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) / bronquiectasias baseadas em sintomas, testes de função respiratória;
3. Alergia baseada na imunoglobulina E (IgE) específica do soro ou no teste cutâneo;
4. IgE total no soro (os efeitos do tratamento podem ser influenciados pelo nível de IgE);
5. Níveis de eosinófilos no sangue e tecido.

2.1.4.4 Exclusão de estudos gerais

Os pacientes com as seguintes doenças devem ser excluídos dos estudos gerais, mas podem ser objeto de um estudo específico, dependendo do fenótipo:

1. Fibrose cística baseada em teste de suor positivo ou alelos de DNA;
2. Imunodeficiências (congênita ou adquirida);
3. Problemas mucociliares congênitos (por exemplo, discinesia ciliar primária (DCP);
4. Bolas fúngicas não invasivas e doença fúngica invasiva;
5. Vasculite sistêmica e doenças granulomatosas;
6. Abuso de cocaína;
7. Neoplasia.

2.2 Classificação da RSC

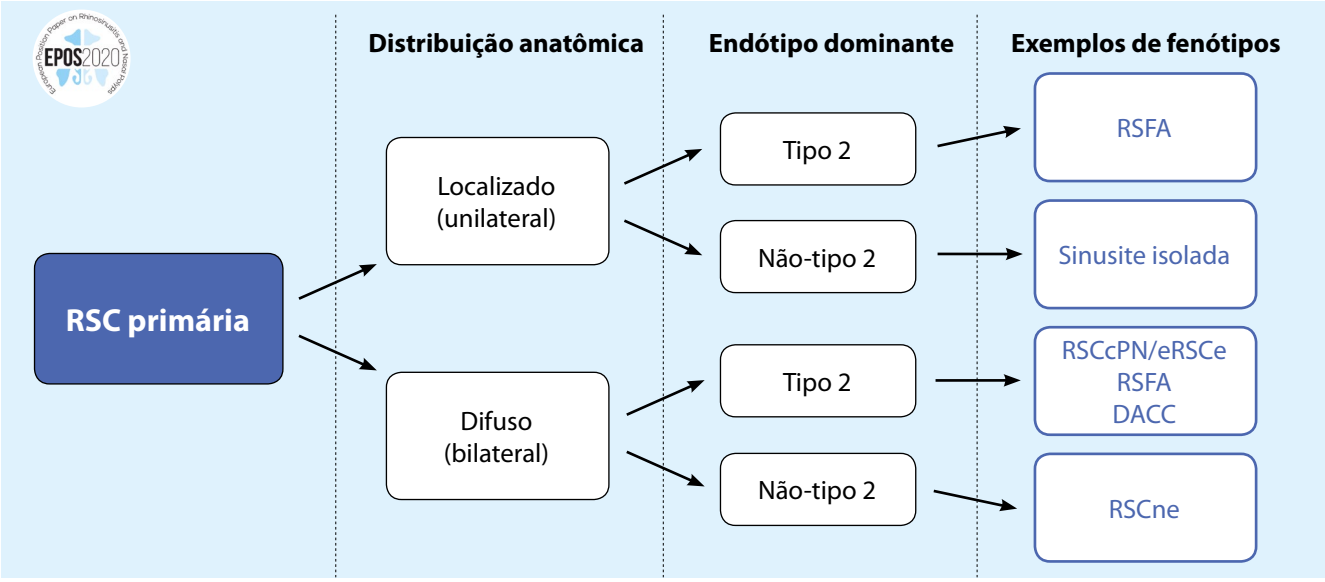
O grupo diretor do EPOS2020 escolheu examinar a RSC em termos de primária e secundária (Figuras 2.2.1. E 2.2.2.) E dividir cada uma em doença localizada ou difusa com base na distribuição anatômica. Na RSC primária, a doença é considerada pelo endótipo dominante, do tipo 2 ou não do tipo 2 (ver 1.5.2.2.). A RSC primária clinicamente localizada é então subdividida em dois fenótipos - rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) ou uma sinusite isolada. Para RSC difusa, os fenótipos clínicos são predominantemente RSC eosinofílica e RSC não-eosinofílica, determinados pela quantificação histológica dos números de eosinófilos, isto é, número/campo de alta potência que o painel do EPOS concordou ser 10/hpf ou superior.
Para a RSC secundária, novamente, a divisão é localizada ou difusa e, em seguida, considerada por quatro categorias, dependendo da doença local, fatores mecânicos, inflamatórios e imunológicos. Daí uma variedade de fenótipos clínicos são incluídos, como mostrado.

2.3 Duração (adultos e crianças)

2.3.1 Aguda <12 semanas com início súbito e resolução completa dos sintomas (<4 semanas no Declaração de Consenso Internacional sobre Rinossinusite) [4, 7-9] (Figura 2.3.1.)

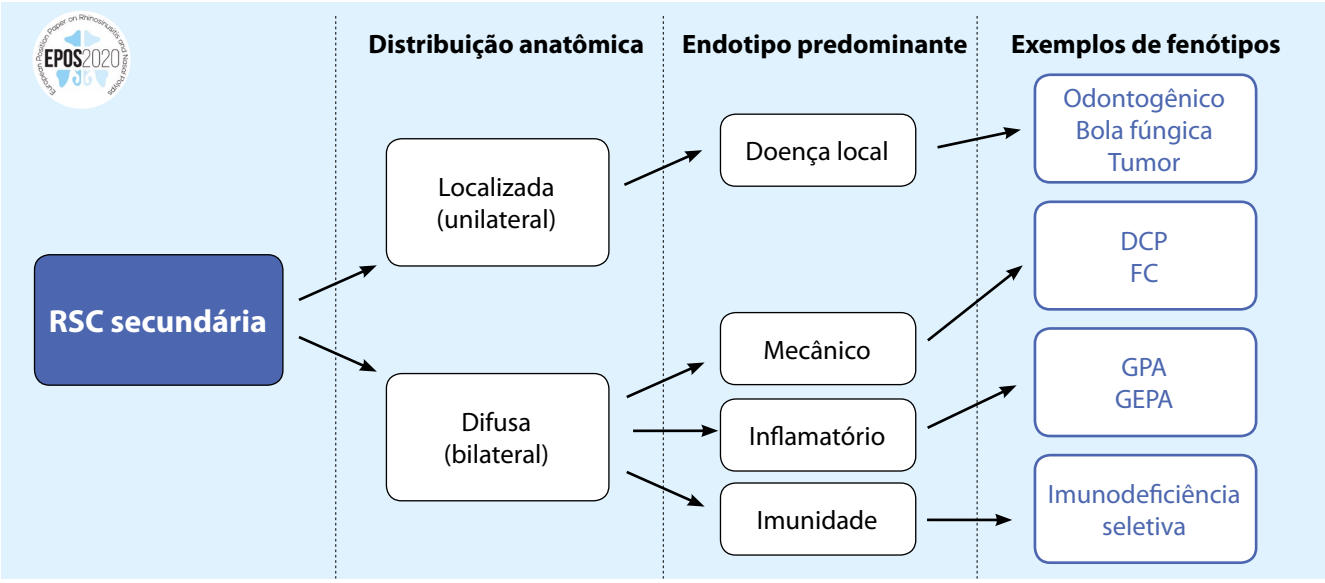
O EPOS reconhece rinossinusite bacteriana aguda viral, aguda pós viral e aguda bacteriana.

Figura 2.2.1. Classificação da RSC primária (Adaptado de Grayson et al.[154])



RSFA, rinossinusite fúngica alérgica; DACC,doença atópica do compartimento central, RSC,rinossinusite cronica; RSCcPN,rinossinusite cronica com polipos nasais; RSCe,rinossinusite cronica eosinofílica; COM,complexo óstiomeatal

Figura 2.2.2. Classificação da RSC secundária (Adaptado de Grayson et al.[154])



RSC,rinossinusite cronica; DCP,discinesia ciliar primária;FC, fibrose cística;GPA,granulomatose com poliangeite(D.Wegener);GEPA,granulo-matose eosinofilica com poliangeite (D. de Churg Strauss).

2.3.1.1 Gripe comum

Rinossinusite viral aguda: duração dos sintomas <10 dias

2.3.1.2 Aguda pós viral

Aumento dos sintomas> 5 dias ou sintomas persistentes> 10 dias com duração <12 semanas

2.3.1.3 Aguda bacteriana

Definido por pelo menos três sintomas/sinais:

- secreção nasal mucopurulenta;
- dor local intensa;
- febre> 38° C;
- aumento de PCR / VHS;
- "dupla" piora.

Observou-se que em muitos casos de rinossinusite bacteriana aguda, a doença é unilateral (18). (Veja o capítulo 4 para uma extensa discussão.)

2.3.2 Rinossinusite aguda prolongada

Reconhecemos que, em geral, a rinossinusite aguda dura no máximo algumas semanas. Na literatura, várias classificações diferentes foram propostas. No passado, o termo 'subagudo' era usado algumas vezes para preencher a lacuna entre rinossinusite crônica e aguda. No entanto, o grupo EPOS considerou que não era necessário um termo separado para descrever pacientes com rinossinusite aguda prolongada, porque o número de pacientes com um curso tão específico é pequeno e há pouquíssimos dados que oferecem recomendações baseadas em evidências sobre como gerenciar esses pacientes.

2.4 Gravidade da doença

2.4.1 Gravidade

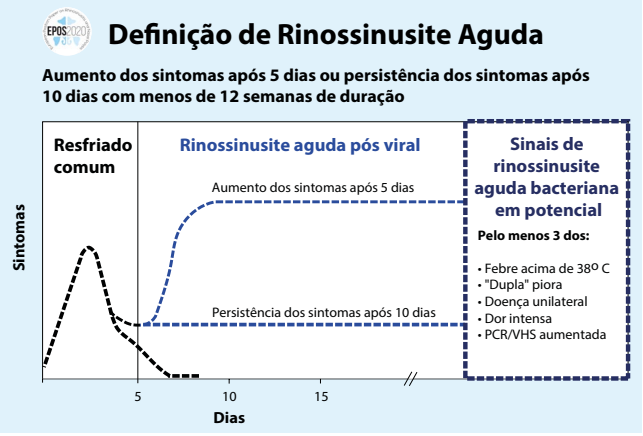
- Leve = EVA 0-3
- Moderada = EVA> 3-7
- Grave = EVA> 7-10

Baseado no EVA 0-10 (não problemático ao pior imaginável) (19)
A EVA> 5 afeta a QV do paciente (validada apenas na RSC adulta)
O grau de gravidade da EVA está correlacionado com o SNOT 22 (20, 21)

2.4.2 SCUAD: Doença crônica grave das vias aéreas superiores (22)

Pacientes cujos sintomas são inadequadamente controlados, apesar do tratamento farmacológico adequado (isto é, eficaz, seguro, aceitável), com base em diretrizes. Inclui rinite alérgica grave não controlada, rinite não alérgica, rinossinusite crônica, DREA ou doenças ocupacionais das vias aéreas. Definido por qualidade de vida (QV), funcionamento social, sono, desempenho escolar / profissional prejudicados.

Figura 2.3.1.Definição de rinossinusite aguda.



2.4.3 Complicações agudas

Início repentino da doença e extensão além dos seios paranasais.

2.5 Exacerbação vs. recorrência

Exacerbação: agravamento implica aumento de um problema no contexto da doença (23) como na exacerbação aguda de rinossinusite crônica (EARSC) (Veja também 5.1.3.) Recorrência: volta, retorno, repetir, ocorrer novamente - implica um episódio de doença após um período sem o problema.
Além disso, na literatura, o termo 'aguda em crônica' pode ser encontrado.

O grupo diretor do EPOS considerou que o termo 'exacerbação da RSC' foi mais apropriado e também consistente com o termo usado em outras doenças respiratórias, como asma.

2.6 Controle e falha

2.6.1 Controle: dominar, comandar, manter em cheque, regular (OED) (consulte a seção 2.22.)

Um estado de doença em que os pacientes não apresentam sintomas ou os sintomas não afetam adversamente a qualidade de vida, se possível combinados com uma mucosa saudável ou quase saudável e precisam apenas de medicação local.
Na asma, as diretrizes da Global Initiative for Asthma (GINA) definiram o termo 'controle' como gerenciamento eficaz das características clínicas da doença, incluindo sintomas, despertar noturno, uso de analgésicos, limitação de atividade e função pulmonar, bem como risco futuro de resultados adversos. Três níveis de controle da asma foram estabelecidos (bem controlado, parcialmente controlado e não controlado) (24).

2.6.2 Falha: não controlada

Usando um EVA de 0 a 10, pacientes parcialmente ou não controlados apresentam sintomas de obstrução nasal, secreção, dor/pressão facial, redução do olfato e distúrbios do sono> 5, além dos achados endoscópicos nasais e necessidade de medicação de resgate.

2.6.3 Rinossinusite de difícil tratamento

Pacientes que apresentam sintomas persistentes de rinossinusite apesar do tratamento apropriado (medicação e cirurgia recomendadas). Embora a maioria dos pacientes com RSC possam obter controle, alguns pacientes não conseguem, mesmo com a terapia e a cirurgia médicas máximas.
Pacientes que não atingem um nível aceitável de controle, apesar de cirurgia adequada, tratamento com corticosteroide intranasal e até dois curtos ciclos de antibióticos ou corticosteroides sistêmicos no último ano, podem ser considerados como tendo rinossinusite de difícil tratamento.

2.7 Fenótipo

Uma entidade distinguível de outras por características clínicas, por exemplo, sintomas de DREA, endoscopia ± PNs, ± CT.

2.8 Endótipo

Características inerentes de um indivíduo, por exemplo, IgE elevada, IL-5, eosinofilia, periostina, e com base em um mecanismo fisiopatológico padrão.

2.9 Comorbidades

2.9.1 Comorbidade

Comorbidade é a presença de uma ou mais doenças ou distúrbios adicionais co-ocorrendo com uma doença ou distúrbio primário ou qualquer entidade adicional distinta que tenha existido ou possa ocorrer durante o curso clínico de um paciente com a doença índice em estudo. Na rinossinusite crônica, estas são divididas em condições respiratórias e outras condições sistêmicas.

2.9.2 Doença das vias aéreas unidas

Um continuum patológico devido à interação entre as vias aéreas superiores e inferiores em alergia, asma, infecção e inflamação [25].

2.10 Terapia médica

2.10.1 Máxima

O mais possível, a melhor.

2.10.2 Apropriada

A mais adequada nas circunstâncias.

2.10.3 Adequada

Quantidade satisfatória ou adequada, apenas o suficiente para produzir o efeito desejado.

2.10.4 Suficiente

O mesmo que adequada.

2.10.5 Sob medida

Específica ou adaptada para uma condição ou pessoa específica (como na medicina de precisão/personalizada).

2.10.6 Melhor

2.10.7 Ótima

Como para o 'melhor'!

Desses termos, 'terapia médica apropriada' é a opção preferida do grupo de direção EPOS2020.

2.11 Terapia cirúrgica

2.11.1 Polipectomia

Remoção de pólipos do nariz ou cavidade pós-cirúrgica sem alterar a anatomia óssea.

2.11.2 Mínima

Mínima remoção de tecido compatível com melhora clínica, com conservação da mucosa.

2.11.3 Completa como em 'Full CENS'

Abertura completa do seio, incluindo etmoidectomia anterior e posterior, antrostomias (provavelmente grandes), esfenoidotomia e abertura frontal (por exemplo, Draf IIa).

2.11.4 Estendida

Utilizado no mesmo contexto que 'completa' (por exemplo, Draf III), mas também pode incluir extensão além dos limites dos seios, isto é, base do crânio, órbita, pterigopalatina e fossa infratemporal.

2.11.5. Radical

Também usado no mesmo contexto que 'completa', mas pode incluir a remoção significativa da mucosa inflamada/disfuncional'.

2.11.6. Funcional

Implica em restituição da fisiologia e geralmente é aplicada, embora não exclusivamente, à cirurgia endoscópica do seio. Deve atender aos seguintes critérios:

- Cria uma cavidade sinusal que incorpora o óstio natural;
- Permite ventilação sinusal adequada;
- Facilita a depuração mucociliar
- Facilita a instilação de terapias tópicas.

2.12 Medicina de precisão vs. medicina personalizada

2.12.1. Medicina de precisão

Cuidados médicos orientados para otimizar a eficiência ou o benefício terapêutico de grupos específicos de pacientes, especialmente usando o perfil genético ou molecular adaptando a terapia ao indivíduo.

2.12.2 Medicina personalizada

Um tipo de atendimento médico no qual o tratamento é personalizado para um paciente individualizado.

2.13 Impacto da rinossinusite

2.13.1 Qualidade de vida

O padrão de saúde, conforto e bem-estar experimentado por um indivíduo ou grupo.

2.13.2 Resultados

Resultados - subjetivo e/objetivo; paciente/provedor; genérico/específico da doença.

2.13.3 Custo

Direto e Indireto (custos que são diretamente ou não diretamente relacionados ao próprio tratamento (podem ser fixos ou variáveis).

2.14. Idade

2.14.1 Criança

Abaixo da idade da puberdade ou abaixo da maioridade legal, ou seja, menor de idade.

2.14.2 Pediatrica
Pré escolar, crianças e adolescentes. A idade máxima varia, por exemplo, até 21 anos nos EUA.

2.14.3 Adulto
Um adulto legal é o individuo que atingiu a maioridade e, portanto, é considerado independente, autossuficiente e responsável, por exemplo,> 18 anos no Reino Unido.

2.15 Vias de atendimento integrado
Uma via de atendimento integrado (VAI) é um esquema multidisciplinar de atendimento antecipado, em um prazo adequado, para ajudar um paciente com uma condição específica ou conjunto de sintomas conduzidos progressivamente através de uma experiência clínica para obter resultados positivos.

2.16 Recalcitrante vs. refratário ao tratamento

2.16.1 Recalcitrante
Difícil de tratar ou operar; não responde ao tratamento.

2.16.2 Refratário
Resistente à cura.
Segundo o OED (Oxford English Dictionary), recalcitrante e refratário são sinônimos.

O grupo diretor do EPOS prefere 'recalcitrante'.

2.17 Ducha nasal/ lavagem/irrigação/ enxágue

2.17.1 Ducha
Um fluxo de água aplicado para fins de limpeza.

2.17.2 Lavagem
Lavagem terapêutica de um órgão.

2.17.3 Irrigação
Lavar uma lesão ou uma abertura com um jato de água.

2.17.4 Enxágue
Limpar lavando com líquido.

O grupo de direção do EPO2020 prefere 'irrigação' ou 'enxágue'.

2.18 Imunomodulação e imunoterapia

2.18.1 Imunomodulação
A imunomodulação abrange todas as intervenções terapêuticas destinadas a modificar a resposta imune e *é o termo predominante preferido pelo grupo diretor do EPO2020*. No tratamento da rinossinusite, abrange o uso de agentes biológicos e macrolideos.

2.18.2 Imunoterapia
Tratamento para estimular ou restaurar a capacidade do sistema imunológico de combater infecções e doenças OU tratamento ou prevenção de doenças (como desordem autoimune, alergia ou câncer) que envolva estímulo, aprimoramento, supressão ou dessensibilização do sistema imunológico. Geralmente, esse termo é usado em relação ao tratamento da alergia.

2.18.3 Terapia biológica
Um tipo de tratamento que usa substâncias feitas a partir de organismos vivos para tratar doenças.

2.19 Alergia

2.19.1 Alergia
Resposta imune prejudicial do organismo a uma substância, especialmente um alimento, pólen, pele ou poeira em particular, à qual se tornou hipersensível.

2.19.2 Rinite alérgica
Inflamação sintomática da mucosa nasal causada por IgE [26]. Condição nasal inflamatória mediada por IgE, resultante da inalação de alérgenos em um indivíduo sensibilizado [27].

2.19.3 Entopia ou rinite alérgica local (RAL
Fenótipo de rinite alérgica caracterizada por uma resposta alérgica nasal localizada em pacientes com Prick test negativo a alérgenos inalantes e anticorpos IgE séricos específicos não detectáveis. O diagnóstico é baseado em uma resposta positiva à provocação de alérgenos nasais [28-30].

2.19.4 Atopia
Atopia refere-se à tendência genética de desenvolver doenças alérgicas, como rinite alérgica, asma e dermatite atópica (eczema). A atopia está tipicamente associada a respostas imunes aumentadas a alérgenos comuns, principalmente alérgenos inalados e alérgenos alimentares [26].
Uma predisposição genética para desenvolver uma reação alérgica (como rinite alérgica, asma ou dermatite atópica) e produzir níveis elevados de IgE após a exposição a um antígeno ambiental e, especialmente, um inalado ou ingerido.
Predisposição hereditária para produzir anticorpo IgE [27].

2.19.5 Marcha atópica
A progressão da dermatite atópica em bebês e crianças à rinite alérgica e/ou asma [31].

2.20 Duração da antibioticoterapia

2.20.1 Curto prazo
Entre 2-3-5-7-10-14 dias na literatura.

2.20.2 Longo prazo
> 2 semanas, ou seja, 4, 6, 8, 10, 12, etc. até anos.

O grupo diretor do EPO2020 definiu que quatro semanas ou menos seriam 'de curto prazo', aceitando que na prática geral, a duração é geralmente <10 dias e, > 4 semanas seria considerada "de longo prazo".

Eles também reconheceram que o objetivo do tratamento a curto prazo era diferente do longo prazo. Geralmente são ministrados ciclos de curta duração para infecção bacteriana aguda, enquanto ciclos de longa duração são ministrados por suas propriedades imunomoduladoras.

2.21 Outras definições

2.21.1 Rinossinusite fúngica eosinofílica x rinossinusite fúngica 'alérgica'

O grupo diretor do EPOS2020 discutiu esse termo genérico para rinossinusite fúngica, mas foi acordado que a rinossinusite fúngica 'alérgica' deve ser mantida como o termo principal devido ao uso comum, reconhecendo que nem todos os casos têm evidências de uma reação alérgica a fungos, por exemplo, um resultado positivo no Prick test e/ou IgE específica.

Foi acordado que rinossinusite fúngica "alérgica" deve ser mantido como o termo principal devido ao uso comum.

2.21.2 Rinossinusite eosinofílica (RSCE)

Requer quantificação do número de eosinófilos, isto é, número / campo de maior aumento que varia na literatura [8-12 / hpf (400x)] [32, 33].

O grupo de direção EPO2020 prefere 10/hpf.

2.21.3 Doença do compartimento central

Uma variante da RSC com alterações polipoides de todo o compartimento nasossinusal central (isto é, os cornetos médio e superior e o septo nasal póstero-superior), enquanto a mucosa do seios laterais permanece relativamente normal, provavelmente devido à presença de alergia [34].

2.22 Conceito de Controle de RSC

2.22.1 Introdução

O objetivo principal de qualquer tratamento, especialmente em doenças crônicas, é alcançar e manter o controle clínico, que pode ser definido como um estado de doença em que o paciente não apresenta sintomas ou os sintomas não afetam a qualidade de vida (QV) [35].

Atualmente, várias ferramentas estão sendo usadas na prática clínica diária e no contexto de pesquisa, para avaliar diferentes aspectos do controle da doença na rinossinusite crônica (RSC). Isso inclui questionários de QV e de gravidade dos sintomas, mas também medidas mais objetivas, como sistemas de pontuação endoscópica. No entanto, o conceito de controle da doença é relativamente novo no campo da rinossinusite crônica (RSC). O European Position Paper on Rhinosinusitis (EPOS) 2012 incorporou critérios para a avaliação do controle da RSC, para abordar a falta de uniformidade na aplicação e interpretação das ferramentas existentes no contexto do controle da doença (Figura 2.22.1). Esse sistema de estadiamento pode ser útil na prática clínica para avaliar o peso da doença, orientar o manejo e avaliar a qualidade dos cuidados, especialmente porque ainda existe um grupo significativo de pacientes com RSC que permanecem descontrolados, apesar de receberem uma combinação de tratamento médico adequado e cirurgia endoscópica dos seios paranasais (CESP), seguindo diretrizes baseadas em evidências [35, 36]. Uma variedade de fatores pode estar associada ao controle inadequado da doença e é importante definir primeiro esse grupo de pacientes para identificar e abordar esses fatores contribuintes e otimizar a conduta da RSC [36].

Além disso, o conceito de controle pode ser usado em um contexto de pesquisa para melhor caracterizar as populações de pacientes ou como uma medida de resultado para intervenções preventivas ou terapêuticas. O objetivo principal de qualquer tratamento, especialmente em doenças crônicas, é alcançar e manter o controle clínico, que pode ser definido como um estado de doença em que o paciente não apresenta sintomas ou os sintomas não afetam a qualidade de vida.

O comitê de especialistas do EPOS propôs combinar a gravidade dos sintomas dos pacientes, o aspecto da mucosa nasal e a ingestão de medicamentos como parâmetros de controle. O teste de controle da RSC proposto leva em consideração a presença e gravidade dos quatro principais sintomas nasossinusais, distúrbios do sono e/ou fadiga, avaliação endoscópica nasal e necessidade de medicação oral. Com base na presença de nenhum, um ou mais itens desta lista, os pacientes são divididos naqueles com rinossinusite controlada, parcialmente controlada e descontrolada.

2.22.2 Validação dos critérios EPOS 2012 para controle de doenças

Como os critérios para o controle de RSC propostos pelo painel de especialistas do EPOS em 2012 são amplamente baseados em opiniões e não em dados, foi necessária uma validação adicional. Uma pesquisa sistemática da literatura sobre controle na RSC produziu três artigos resumidos na Tabela 2.22.1.

Em um estudo de van der Veen et al. 19,5% dos pacientes (n = 389) preencheram os critérios de RSC bem controlada ao serem avaliados 3-5 anos após a cirurgia endoscópica sinusal, enquanto 36,8% haviam parcialmente controlado e 43,7% tinham RSC não controlada [37]. Resultados muito estáveis foram registrados no estudo prospectivo menor (n = 47) de 12 anos de Calus e cols., em que 40% dos pacientes não foram controlados 6 anos após a CENS, 44% foram parcialmente controlados e apenas 16% estavam controlados [38]. Embora o percentual de pacientes não controlados após a cirurgia tenha sido semelhante nos dois estudos, foi surpreendentemente alto, pois a percepção de sucesso da CESP é atualmente estimada mais alta, com taxas de sucesso relatadas de até 80%[39]. É importante notar que os pacientes incluídos nos estudos de van der Veen et al. e Calus et al. haviam sido tratados em um centro de referência terciário para doenças rinológicas, causando um viés em direção ao espectro mais grave da doença. Além disso, a taxa de sucesso em outros estudos, definida como melhora sintomática após a CESP e pertencente ao grupo não controlado, obviamente não exclui um efeito benéfico da cirurgia. Isso também é demonstrado no estudo de van der Veen e cols., em que 10 dos 21 pacientes (47,6%) que foram contata-

Figura 2.22.1. Avaliação do controle clínico da RSC.

EPOS 2020: Avaliação do controle clínico da RSC (no último mês)

	Controlado (todos os seguintes)	**Parcialmente controlado** (pelo menos 1 presente)	**Não-controlado** (3 ou mais presentes)
Obstrução nasal[1]	**Não presente ou não incomoda**[2]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]
Rinorréia anterior e posterior[1]	**Pouco e mucóide**[2]	**Mucopurulenta na maioria dos dias da semana**[3]	**Mucopurulenta na maioria dos dias da semana**[3]
Dor ou pressão facial[1]	**não presente ou não incomoda**[2]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]	**Presente na maioria dos dias da semana**[3]
Olfato[1]	**Normal ou apenas levemente prejudicado**[2]	**Prejudicado**[3]	**Prejudicado**[3]
Distúrbio do sono ou cansaço[1]	**Ausente**[2]	**Presente**[3]	**Presente**[3]
Endoscopia nasal (se houver)	**Mucosa saudável ou quase saudável**	**Mucosa alterada**[4]	**Mucosa alterada**[4]
Tratamento de resgate (nos últimos 6 meses)	**Não necessitou**	**Necessitou de 1 tratamento de resgate**	**Sintomas acima persistentes mesmo com o tratamento de resgate**

[1] Sintomas de RSC; [2] Para pesquisa EVA menor ou igual a 5; [3] Para pesquisa EVA maior que 5; [4] Mostrando pólipos nasais, secreção mucopurulenta ou mucosa inflamada.
RSC - rinossinusite crônica; EVA - escala analógica-visual.

dos por telefone e questionados como percebiam o controle da RSC após a CEFSP, consideravam-se como tendo RSC controlado. Quando os critérios de EPOS foram aplicados nesses pacientes, apenas quatro deles (19,1%) preencheram os critérios de controle [37]. Calus e cols. também focou em como os pacientes avaliavam sua condição. Doze anos após a CEFSP, 97,4% dos pacientes relataram alívio terapêutico geral (21,1% relataram alívio completo, 36,8% marcante, 26,3% moderado e 13,2% leve alívio ao longo do tempo) [38]. Em relação à distribuição dos pacientes nas três categorias de controle do EPOS, foi encontrada uma mudança significativa em direção a mais controle 6 (p = 0,001) e 12 anos (p <0,001) após a cirurgia, quando comparada à distribuição anterior ao CEFSP [38]. Devido ao seu desenho transversal, a melhoria do controle da doença não pôde ser avaliada por van der Veen et al., uma vez que não havia dados disponíveis antes da cirurgia. Eles viram uma proporção significativamente maior de mulheres em comparação aos homens no grupo não controlado. Os pacientes que tiveram revisão da CENS foram menos frequentemente controlados em comparação com os que tiveram a CENS primário, sugerindo que eles poderiam formar um grupo de pacientes de difícil tratamento. A intolerância à aspirina também foi associada a menores porcentagens de controle da RSC após a CENS [37]. Foi realizada uma primeira comparação entre a avaliação do EPOS de Controle de RSC com escores de sintomas globais de EVA e SNOT22 [37]. Os escores médios totais de sintomas nasais da EVA dos grupos controlado, parcialmente e não controlado foram de 0,8, 2,7 e 5,7, respectivamente. As medições médias do SNOT-22 foram 9,7, 22,2 e 44,8, respectivamente[37]. Van der Veen e cols. também avaliaram o valor agregado da endoscopia nasal para definir o controle da doença em pacientes com RSC. Em 95,1% dos casos, a realização de endoscopia nasal não causou alteração na categoria controle, definida apenas pela presença de sintomas e uso de medicação sistêmica[37]. Embora a endoscopia nasal seja descrita como opcional ('se disponível') nos critérios de controle do EPOS, isso pode ter sido uma barreira para sua aplicação em alguns protocolos de estudo, pois isso também foi explicitamente mencionado pelos autores de um dos estudos revisados (40). Este é especialmente o caso em estudos de larga escala e/ou estudos envolvendo médicos não otorrinolaringologistas.

Snidvongs e cols. conduziram um estudo prospectivo no qual 106 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica sinusal foram avaliados 6 e 12 meses após a cirurgia para investigar se o sistema de estadiamento de controle da RSC do EPOS 2012 ou qualquer modificação desse sistema se correlacionava com os relatórios de pacientes e médicos da doença [41]. Eles selecionaram um sistema de estadiamento modificado usando Obstrução Nasal, medicação sistêmica e inflamação endoscópica ('NOSE') com base na força preditiva. Mais especificamente, eles avaliaram quais sintomas estavam, como fator único, associados ao relato do paciente (obstrução nasal p = 0,02) e quais aspectos da endoscopia nasal foram associados, como fator único, ao relato médico da progressão da doença (inflamação da mucosa endoscópica p < 0,001 e descarga espessa e/ou purulenta p = 0,01). Infelizmente, os dados referentes ao uso dos critérios de controle da EPOS são bastante limitados e nenhuma comparação pode ser feita com os resultados de outros estudos, por exemplo, sobre a distribuição dos pacientes nas diferentes categorias de controle da EPOS antes e (seis e 12 meses) após a cirurgia. Após a análise de concordância kappa entre os sistemas de estadiamento e os relatórios do paciente e do médico, eles chegaram à conclusão de que os critérios de controle do EPOS e do NOSE tinham concordância significativa com esses relatórios. Eles propõem o sistema NOSE, como uma versão modificada dos critérios do EPOS, uma vez que possui menos critérios (ou seja, menos sintomas) para avaliar e encontra-

Tabela 2.22.1. Estudos clinicos que usaram os critérios de controle do EPOS (Março 2012 - Junho 2019).

Estudo	Objetivos	Métodos
Snidvongs, 2014[41]	Desenvolver um sistema de estadiamento de controle da rinossinusite cronica que preve a opinião do paciente e do médico. Isso envolve exlorar a capacidade preditiva do sistema de estadiamento proposto pelo EPOS 2012 e outros potenciais sistema de pontuação baseados nos sintomas dos pacientes e critérios objetivos	Desenho: estudo prospectivo População: pacientes com RSC submetidos a cirurgia endoscópica sinusal foram recrutados de uma clinica terciária de referência. Sintomas, escore endoscópico e medicação sistêmica utilizada foram coletados em cada visita, juntamente com o relato de sua condição pelo médico e pelo paciente como "controlado", "parcialmente controlado"ou ïncontrolado". A regressão ordinal foi usada para modelar um sistema de estadiamento. O critério do EPOS e várias combinações foram avaliadas. Concordância Kappa entre os sistemas de estadiamento e relatos do paciente/médico foram analisados.
van der Veen, 2017[37]	Estudar o grau de controle da RSC utilizando novos critérios de controle do EPOS em 3-5 anos pós cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (CENS) e correlacionar esses dados aos escores de sintomas (EVA e SNOT-22). Estudar a influência da endoscopia nasal sobre a definição do nível de controle da doença do paciente, baseada nos critérios do EPOS	Desenho: estudo transversal População: pacientes adultos com RSC que tinham sido submetidos a CENS bialteral por doença nasossinusal inflamatória cronica 3 a 5 anos antes da inclusão no estudo. Método: pacientes receberam um questionário por correio perguntando sobre itens de controle de acordo com os critérios do EPOS, escala visual analógica(EVA) para sintomas nasossinusais individuais e totais, teste de resultado sino-nasal (SNOT22) e questionário para pesquisa em saúde Short Form-36. 389 de 560 pacientes incluidos no estudo devolveram o questionário preenchido (taxa de resposta de 69,0%). Entre os pacientes que responderam, 81 (20,8%) aceitaram o convite para uma visita ambulatorial voluntária onde foi realizada a endoscopia nasal.
Calus, 2019[38]	Monitorar a recorrência e cirurgia revisional por 12 anos após cirurgia endoscópica sinusal em pacientes com RSC com polipose. Validar os critérios de controle do EPOS2012	Desenho: estudo prospectivo. Entretanto os critérios de controle do EPOS foram avaliados retrospectivamente População: foram acompanhados pacientes adultos (n=47) com RSCcPN, submetidos a cirurgia endoscópica sinusal primária ou revisional ampliada Método: sintomas clínicos, escore total de pólipos na endoscopia nasal e marcadores inflamatórios no tecido, secreção nasal e sangue foram avaliados antes, 6 anos e 12 anos após a cirurgia

ram melhor concordância com o controle avaliado pelo médico e pelo paciente em seu estudo. Não está totalmente claro no artigo como foram estabelecidos os critérios utilizados nos relatórios de controle de doenças desses pacientes e médicos. Essa é uma consideração importante a ser feita, pois eles determinam amplamente o resultado primário deste estudo, a saber, a concordância kappa entre esses relatórios e os diferentes sistemas de estadiamento de controle de doenças investigados.

Dois outros estudos mencionaram os critérios de controle do EPOS, mas não os utilizaram em estudos da vida real com pacientes com RSC e, por esse motivo, não estão listados na Tabela 2.22.1. O primeiro foi um artigo publicado por Hellings et al. em 2013 [36]. Eles revisaram o estado da arte no controle da rinite alérgica e da RSC, enfatizando a importância desse conceito para definir os pacientes com doença mal controlada. Eles propõem um algoritmo de tratamento para a RSC em relação às categorias de controle fornecidas no EPOS 2012, com tratamentos propostos com base nos algoritmos de tratamento EOS 2012. Em segundo lugar, eles descrevem a grande variedade de fatores que podem contribuir para a falta de controle e os dividem em quatro categorias: fatores relacionados à doença, fatores relacionados ao diagnóstico, fatores relacionados ao tratamento e fatores relacionados ao paciente.

Outro artigo publicado por Doulaptsi e cols. em 2018 correlaciona os escores EVA e SNOT-22 em 180 pacientes com RSC [40]. Eles mencionam os critérios do EPOS 2012 para o controle de RSC, mas decidiram que sua aplicação não era viável em sua pesquisa de questionário postal. Em vez disso, usaram o escore total de sintomas nasais da EVA para avaliar o controle da doença, usando os seguintes pontos de corte: bem controlado (EVA ≤ 2), parcialmente controlado (EVA> 2 e ≤5), não controlado (EVA> 5). Esses valores de corte foram baseados no estudo de van der Veen e cols. e também foram recentemente utilizados em um aplicativo móvel para pacientes com RSC, desenvolvido pelo Fórum Europeu de Pesquisa e Educação em doenças alérgicas e das vias aéreas (EUFORE A) [37, 42].

2.22.3 Ferramentas alternativas para avaliação (indireta) do controle da RSC

Todos os clínicos envolvidos no tratamento da RSC visam obter controle clínico em seus pacientes. No entanto, os métodos utilizados para avaliar o controle da RSC na prática diária ainda são muito heterogêneos e a ideia de doença controlada pode diferir entre os médicos. Falta uniformidade na aplicação e interpretação de rotina das ferramentas existentes para avaliação do controle da RSC, pois ainda não foi alcançado um consenso sobre os critérios de avaliação. Isso contrasta com os critérios de avaliação do controle da asma nas diretrizes da GINA (Iniciativa Global para Asma), amplamente aceitas e recomendadas como boas práticas clínicas[43]. Além dos critérios de controle da RSC propostos pelo EPOS 2012, inúmeras outras ferramentas para avaliar (elementos de) controle, gravidade da doença e/ou Qualidade de Vida já estão sendo utilizadas na prática clínica e na pesquisa. Em 2017, um conjunto de resultados principais para quatro domínios principais da RSC foi selecionado pelo estudo CHROME (Chronic Rhinosinusitis Outcome Measures). Para o domínio 'controle da doença', eles propuseram três ferramentas de medida: necessidade de medicação sistêmica (esteroide ou antibiótico), progressão para cirurgia e o escore endoscópico de Lund-Kennedy [44].

O SNOT-22 e a EVA para os sintomas nasossinusais totais e individuais são ferramentas validadas e amplamente conhecidas entre clínicos e pesquisadores no campo da RSC e usadas para avaliar a Qualidade de Vida e a gravidade dos sintomas, respectivamente [45, 46]. Mais recentemente, nesta era de big data e medicina de precisão, a tecnologia móvel de saúde vem surgindo e aplicativos móveis estão sendo desenvolvidos para inúmeras doenças, incluindo a RSC[42]. Sedaghat e cols. investigaram o controle da rinossinusite crônica sob a perspectiva do paciente e do médico em 209 pacientes. Foi solicitado aos participantes que classificassem seu nível global de controle de RSC como "nada", "um pouco", "alguma coisa", "muito" e "completamente" [47]. Esses 5 escores de controle em escala por pacientes e médicos foram comparados ao SNOT-22 [48] e também relataram o número de infecções sinusais, ciclos de antibióticos relacionados à RSC, ciclos de corticosteroides orais relacionados à RSC e dias perdidos de trabalho ou escola devido a RSC, tudo nos últimos 3 meses. Enquanto os pacientes e os médicos confiam no impacto da sintomatologia da RSC, os pacientes consideram principalmente sintomas nasais, enquanto os médicos incluem sintomas nasais e extra-nasais da RSC na determinação do controle da RSC. Os médicos também consideram independentemente o uso de antibióticos relacionados à RSC, como um reflexo das exacerbações bacterianas agudas da RSC e do uso de corticosteroide oral relacionado à RSC na determinação do controle global da RSC.

2.22.3.1 SNOT-22

O questionário SNOT-22 é um questionário de 22 itens, específico da doença, relacionado à saúde, que avalia a qualidade de vida em pacientes com RSC, que foi validado em vários idiomas (ver 5.3.4.2). Van der Veen et al. mostraram diferenças significativas nas pontuações do SNOT-22 entre os três estágios de controle, com base nos critérios de controle do EPOS [37]. Mais estudos prospectivos comparando esses diferentes sistemas de pontuação são necessários para validar esses resultados. Considerando sua capacidade de prever o status de controle da RSC, é importante observar que algumas variáveis do SNOT-22, como sintomas de ouvido e distúrbios emocionais, não são específicas da doença.

2.22.3.2 EVA

A EVA é amplamente utilizada pelos rinologistas, tanto na pesquisa quanto na prática diária. Os pacientes quantificam a gravidade de seus sintomas em uma escala de 1 cm, com 0 significando ausência total de sintomas e 10 sendo a pior gravidade imaginável[46] (ver 5.3.4.2). A EVA para sintomas nasais totais já está sendo usada na prática clínica, com base nas diretrizes da EPOS, para classificar a RSC em doença leve, moderada e grave[49] e também foi incorporada e validada em vários aplicativos mHealth [42, 50].

Van der Veen e cols. compararam os escores da EVA aos critérios de controle do EPOS e as três categorias de controle da RSC mostraram diferenças significativas no total médio e nos escores individuais do EVA, como também foi o caso dos escores do SNOT-22 [37]. Outro achado interessante neste estudo foi que apenas pacientes não controlados tiveram escores EVA maiores que 5. A média do escore EVA para sintomas nasais totais nesse grupo não controlado foi de 5,5, o que é relativamente baixo quando comparado aos valores de corte usados para classificar a gravidade da RSC [35]. Com base nesses achados, Doulaptsi et al. criaram novos pontos de corte para o TNSS (escore total de sintomas nasossinusais) da EVA para definir o nível de controle da doença: bem controlado (EVA ≤ 2), controlado com controle (EVA> 2 e ≤ 5), não controlado (EVA> 5) [7]. Usando esses pontos de corte, 10% dos pacientes foram classificados como bem controlados, 28,3% como parcialmente controlados e 61,7% como não controlado[40]. Recentemente, esses mesmos pontos de corte também foram utilizados no aplicativo mySinusitisCoach para avaliar o controle da RSC[42]. Levando em conta sua facilidade de uso e sua aplicabilidade nas ferramentas mHealth, o papel da EVA na avaliação da gravidade da doença, no monitoramento da doença e talvez também na avaliação do controle da doença pode se tornar ainda mais proeminente nos próximos anos.

No entanto, em relação ao seu uso na avaliação do controle da RSC, é importante considerar que esses escores da EVA são resultados relatados pelos pacientes, sem qualquer forma de suporte objetivo, como uso de medicamentos ou avaliação endoscópica nasal. Além disso, as pontuações da EVA para sintomas individuais podem não ser igualmente úteis na previsão do controle da doença, como, por exemplo, rinorréia, dor facial ou hiposmia também podem ser causadas por inúmeras outras condições.

2.22.3.3 Outros questionários

Ao longo dos anos, muitos outros questionários foram utilizados para avaliar os sintomas da RSC e/ou seu impacto na QV e no estado geral de saúde (ver 5.3.4.2). Estes incluem o Sinus Control Test (SCT), a Medida de desfechos em Rinossinusite de 31 Itens (RSOM-31), Teste de Resultado Sino-Nasal 20-It (SNOT-20), questionário Sinonasal (SNAQ-11) e Medida de Incapacidade em Rinossinusite (RSDI) 15.

Além disso, o Formulário curto de 36 itens (SF-36), o Formulário curto de 12 itens (SF-12) e o EuroQol-5Dimension-5Level (EQ-5D-5L) são questionários elaborados para avaliar questões gerais, relacionada à QV e a ser aplicada a todas as condições de saúde. O SF-36 também foi incluído no estudo de van der Veen e cols. e, como foi o caso dos escores VAS e SNOT-22, os escores do SF-36 foram significativamente diferentes quando comparadas as três categorias de controle da RSC com base nos critérios da EPOS [37].

2.22.4 Recomendações e necessidades futuras

Com base nos resultados de van der Veen et al., mostrando uma EVA média de 5,5 para sintomas nasais totais, o grupo diretor do EPOS2020 acredita que os atuais critérios de controle do EPOS2012 podem superestimar o número de pacientes não controlados. Portanto, para fins de pesquisa, recomendamos o uso de uma escala de EVA para todos os sintomas: "não incômodo" pode ser substituído por 'EVA <5' e 'presente / prejudicado' por 'EVA ≥ 5. Isso está de acordo com a pontuação do EVA de 5 ou mais que já foi proposto para avaliar o controle dos sintomas na rinite alérgica [51]. O fato de que apenas um aspecto precisa estar presente para que um paciente seja classificado como parcialmente controlado, é outra coisa que achamos que deveria ser reconsiderada. Isso é especialmente importante, pois distúrbios do sono e/ou fadiga e também, mas em menor grau, rinorreia, dor facial, perda de olfato e até obstrução nasal podem possivelmente ser atribuídos a outras condições médicas. Com base nos resultados de van der Veen e cols., alteramos os critérios para que

esses sintomas devam estar relacionados à RSC [37]. Por exemplo, uma dor de cabeça típica da enxaqueca não deve ser levada em consideração. Geralmente, há uma necessidade de estudos adicionais em larga escala, preferencialmente com longo acompanhamento para confirmar a alta porcentagem de pacientes não controlados após a cirurgia, como mostra Calus e cols. e van der Veen e cols. e avaliar melhor a capacidade de resposta dos critérios da EPOS ao tratamento [37, 38].

Esses estudos ajudarão a explorar as diferenças no controle da doença (com base nos critérios da EPOS) entre homens e mulheres, pacientes submetidos ao CENS primário ou de revisão e entre diferentes fenótipos, por exemplo, com ou sem pólipos nasais, RA, asma, DREA e endotipos baseados em padrões inflamatórios. Esses dados provavelmente serão valiosos na previsão de pacientes com risco de ter doença não controlada.

2.22.5 Conclusão

Desde que a terceira atualização do EPOS foi publicada em 2012, apenas alguns estudos aplicaram os critérios propostos para avaliação do controle atual da doença e os resultados desses estudos ainda exigem validação psicométrica adicional (incluindo consistência interna, capacidade de resposta e diferenças conhecidas do grupo). Dada a importância do conceito de controle de doenças, tanto do ponto de vista clínico quanto de pesquisa, ainda é necessário um padrão-ouro para avaliar o controle da doença na RSC.

Os resultados de estudos anteriores e as recomendações para futuras pesquisas descritas neste documento podem facilitar esse processo de validação nos próximos anos, juntamente com a chegada das tecnologias mHealth (saúde móvel).

Pontos chave/ O que há de novo desde o EPOS 2012

- O critério foi revisado no EPOS 2020 para definir RSC controlada, parcialmente controlada e não controlada
- Desde que a terceira atualização do EPOS foi publicada em 2012, apenas poucos estudos aplicaram os critérios propostos para avaliação do controle atual da doença e os resultados desses estudos ainda requerem validação psicométrica adicional (incluindo consistência interna, responsividade e diferenças entre grupos conhecidos)
- Dada a importância do conceito de controle da doença, de uma perspectiva clinica assim como de pesquisa, permanece ainda a necessidade de um padrão ouro para avaliar o controle de doença na RSC.
- Os resultados de estudos anteriores e as recomendações para futuras pesquisas podem facilitar a validação nos próximos anos, juntamente com a chegada de tecnologias mHealth (saúde móvel).

Referências

1. Lund VJ, Holmstrom M, Scadding GK. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. J Laryngol Otol 1991;105:832-5.
2. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngol-Head Neck Surg. 1997;117:S35-40.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:S3-S21.
4. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol 2004;114:155-212.
5. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135:S31-80.
6. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. N Engl J Med 1994;330:25-30.
7. Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis: is the nose really involved? Am J Rhinol 2001;15:169-73.
8. Van Crombruggen K, Van Bruaene N, Holtappels G, Bachert C. Chronic sinusitis and rhinitis: clinical terminology "Chronic Rhinosinusitis" further supported. Rhinology 2010;48:54-8.
9. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
10. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis.Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:307-14.
11. Hamizan AW, Azer M, Alvarado R, et al. The Distinguishing Clinical Features of Nonallergic Rhinitis Patients. Am J Rhinol Allergy 2019;33:524-30.
12. Brandt D, Bernstein JA. Questionnaire evaluation and risk factor identification for nonallergic vasomotor rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;96:526-32.
13. Habib A-R, Campbell R, Kalish L, et al. The burden of chronic upper airway disorders in Australia: a population-based cross-sectional study. Aus J Otolaryngol; 2019, 2 28.
14. Barham HP, Zhang AS, Christensen JM, Sacks R, Harvey RJ. Acute radiology rarely confirms sinus disease in suspected recurrent acute rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:726-33.
15. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1207-14.
16. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 1978;61:310-4.
17. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. Otolaryngol - Head Neck Surg 2015;152:S1-S39.
18. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. Rhinology 2018;56:241-4.
19. Lim M, Lew-Gor S, Darby Y, Brookes N, Scadding G, Lund VJ. The relationship between subjective assessment instruments in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2007;45:144-7.
20. Remenschneider AK, D'Amico L, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, Metson R. The EQ-5D: A new tool for studying clinical outcomes in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2015;125:7-15.
21. van Oene CM, van Reij EJ, Sprangers MA, Fokkens WJ. Quality-assessment of disease-specific quality of life questionnaires for rhinitis and rhinosinusitis: a systematic review. Allergy 2007;62:1359-71.
22. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, et al. Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD). J Allergy Clin Immunol 2009;124:428-33.
23. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. IInt Forum Allergy Rhinol 2018;8:108-352.
24. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). 2018. www.ginasthma.org.
25. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. Rhinology 2006;44:179-87.
26. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis. 2015. http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf.

27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Group AW, Organization WH. Allergic rhinitis and its impact on asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2001;108:S147-334.
28. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entopy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. Clin Exp Allergy: 2003;33:1374-9.
29. Rondon C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1460-7.
30. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2017;72:1657-65.
31. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. J Allergy Clin Immunol 2003;112:S118-27.
32. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2018;32:252-7.
33. Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Auris Nasus Larynx 2019;46:374-83.
34. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. Am J Rhinol Allergy 2017;31:228-34.
35. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012;50:1-12.
36. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy 2013;68:1-7.
37. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy 2017;72:282-90.
38. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clin Transl Allergy 2019;9:30.
39. Vlaminck S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. Am J Rhinol Allergy 2014;28:260-4.
40. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. Clin Transl Allergy 2018;8:32.
41. Snidvongs K, Heller GZ, Sacks R, Harvey RJ. Validity of European position paper on rhinosinusitis disease control assessment and modifications in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;150:479-86.
42. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. Rhinology 2018;56:209-15.
43. Bousquet J, Clark TJH, Hurd S, et al. GINA guidelines on asthma and beyond. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol 2007;62:102-12.
44. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2018;56:22-32.
45. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol 2009;34:447-54.
46. Klimek L, Bergmann K-C, Biedermann T, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care. Allergo J Int 2017;26:16-24.
47. Sedaghat AR, Hoehle LP, Gray ST. Chronic rhinosinusitis control from the patient and physician perspectives. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018;3:419-33.
48. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology 2016;54:129-33.
49. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012;50:1-12.
50. Caimmi D, Baiz N, Tanno LK, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. Clin Exp Allergy 2017;47:1526-33.
51. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-8.
52. Grayson JW, Hopkins C, Mori ES, B. Contemporary Classification of Chronic Rhinosinusitis: Moving beyond CRSwNP and CRSsNP. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2020; in press.

3. Impacto da rinossinusite aguda e crônica

3.1 Qualidade de vida (QV)

3.1.1 Impacto da rinossinusite aguda

Poucos estudos mediram o impacto da RSA na qualidade de vida, em contraste com a quantidade de estudos que relatam custos diretos e indiretos. Isso pode refletir a curta duração da doença, com os pacientes geralmente retornando ao seu estado de saúde prévio. Dos estudos que relatam sintomas, muitos não conseguem diferenciar entre RSA e RSAB.

Em um estudo prospectivo de 150 pacientes adultos com RSA, 88% dos pacientes relataram dor e desconforto e 43% tiveram dificuldades em realizar atividades diárias normais no início de um episódio de RSA, medido pelo Eq-5D [1]. No dia 15, apenas 31,5% relataram dor ou desconforto e todos, exceto 1,4%, retornaram totalmente às atividades diárias normais. Um estudo com 1585 adultos diagnosticados com rinossinusite aguda constatou que os sintomas mais comuns foram obstrução nasal moderada a grave (80,4%), dor facial (74,5%), rinorreia (70,4%) e dor de cabeça (63,6%) [2]. Os sintomas foram indicados como efeito moderado a muito significativo nas atividades da vida diária (71,6% dos pacientes), lazer (63,1%) e atividades profissionais / escolares (59,2%). Por outro lado, em crianças, a tosse é o sintoma mais prevalente nas IVAS e na RSA presumida [3].

Um estudo prospectivo de 2610 pacientes diagnosticados com RSA de acordo com os critérios do EPOS 2012 [4] separou os pacientes em RSA viral (36%) e RSA pós-viral (63%). A avaliação da gravidade dos sintomas usando um EVA descobriu que 2% relataram sintomas leves na linha de base, 51% sintomas moderados e 44% relataram sintomas graves. Não houve diferença significativa na frequência da obstrução nasal (98 vs. 97%), rinorréia (95 vs 94%) e dor facial pressão (76 vs. 77%) ou a perda de olfato (59 vs. 63%) comparando grupos virais e pós-virais. A gravidade da doença medida usando um EVA não diferiu na linha de base entre os grupos (6,98 para viral versus 7,13 para ARS pós-viral). A QV específica da doença, medida com o SNOT-16, encontrou escores basais estatisticamente mais altos no grupo pós -viral (38,7 vs. 36,0 no grupo ARS viral); no entanto, essa diferença não é clinicamente significativa. Um estudo comparativo realizado com o SF-36 concluiu que pacientes com rinossinusite aguda (que não estavam claramente definidos) relataram uma qualidade de vida prejudicada em comparação com uma população controle, mas não foram tão gravemente afetados quanto os pacientes com rinossinusite crônica [5].

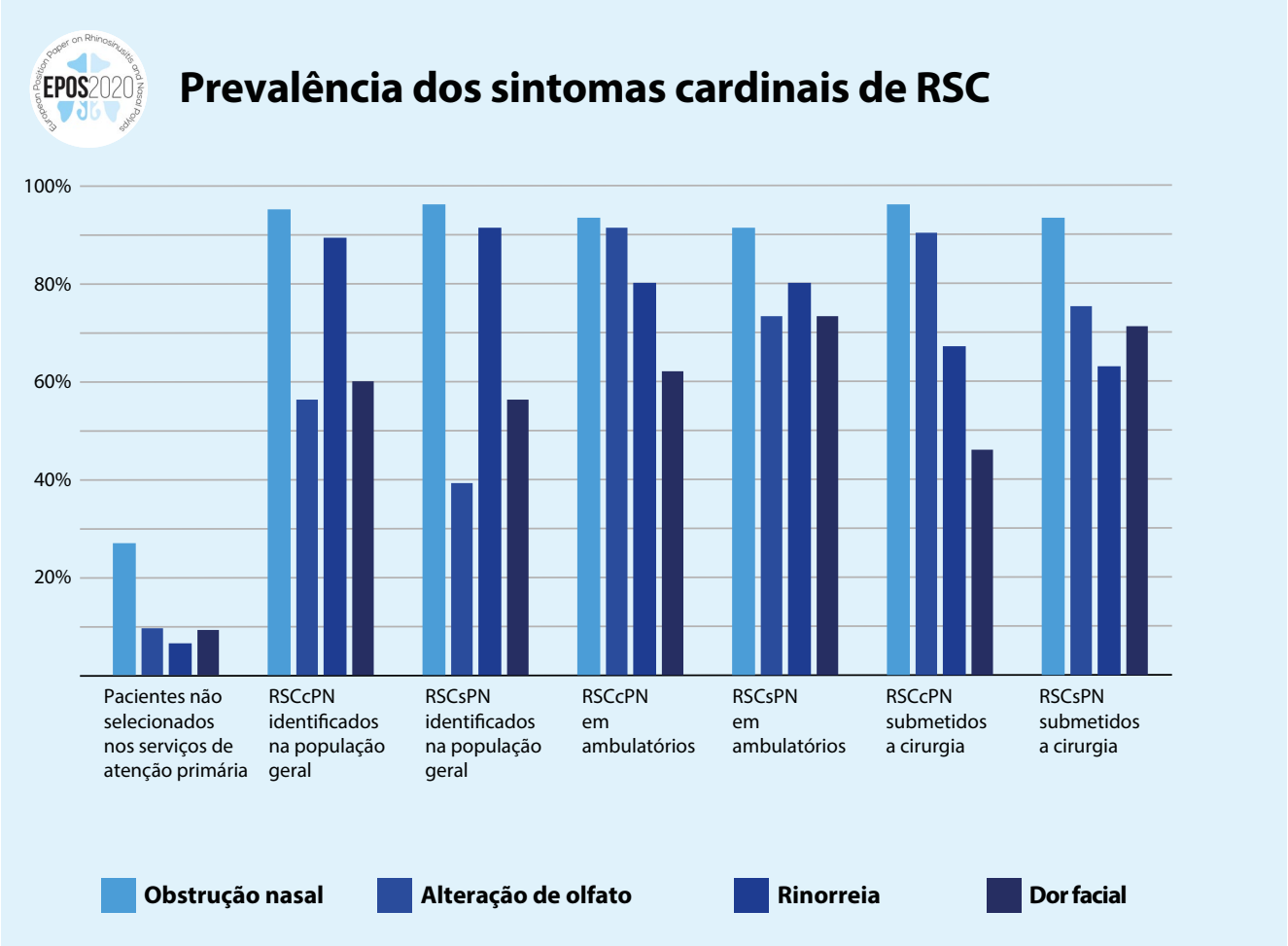
Existem dois instrumentos de qualidade de vida validados, específicos da doença, para uso na RSA. O instrumento de medição de rinossinusite aguda (MARS) demonstra pontuações significativamente mais altas em pacientes com RSA do que controles saudáveis. O SNOT-16, um derivado do instrumento RSOM-31 originalmente desenvolvido e validado em uma coorte de rinossinusite crônica, também foi validado para uso em RSA [6].

3.1.2 Impacto da rinossinusite cronica

A RSC está associada a uma ampla gama de sintomas, nasossinusais, auditivo, sono e geral. Os sintomas 'cardinais' são considerados obstrução ou congestão nasal, secreção nasal (que pode ser anterior ou posterior), alteração no olfato e dor e pressão faciais. Estudos populacionais mostram que os sintomas de obstrução e rinorréia são comuns. Em uma pesquisa com pacientes não selecionados na atenção primária (Figura 3.1.1.) [7], 11,9% dos adultos da amostra preencheram os critérios da EPOS para rinossinusite. Com revisão repetida em seis meses, os sintomas foram persistentes em 4,7% da coorte [8],

O uso de critérios EPOS para identificar a RSC nas respostas de uma amostra aleatória da população em geral, selecionando preferencialmente aqueles com obstrução e/ou secreção nasal, mostra uma alta prevalência de sintomas cardinais, mas fornece apenas uma percepção limitada da gravidade dos pacientes com RSC. na atenção primária [9], pois o viés de seleção provavelmente identificará pacientes mais graves na atenção secundária. A maioria dos estudos que avaliam a prevalência e a gravidade dos sintomas analisam as respostas em pacientes encaminhados para cuidados secundários ou em cirurgia sinusal, selecionando, portanto, aqueles com sintomas mais resistentes ao tratamento na atenção primária. Pesquisas de pacientes atendidos em ambulatórios de ORL[10] e aqueles que elegeram cirurgia sinusal[11] mostram que os sintomas cardinais são relatados como os mais graves e prevalentes. A obstrução nasal e a alteração do olfato e do paladar são os sintomas mais graves e prevalentes na RSCcPN, enquanto na RSCsPN, a dor facial e a secreção nasal são relatados tão gravemente quanto o olfato e o gosto alterados, sendo a obstrução nasal novamente a mais grave (Figuras 3.1.1 e 3.1.2.). Fadiga e acordar cansado também são altamente prevalentes e incômodos. Quando um grupo de pacientes com RSC (não diferenciado pelo status do pólipo) foi questionado sobre quais eram os sintomas mais importantes que melhoraram após a cirurgia, a obstrução nasal foi classificada como "extremamente" ou "muito" importante por 93% dos pacientes, seguida pelo olfato / paladar, secreção nasal espessa, necessidade de assoar o nariz, secreção pós-nasal, e sintomas do sono (faixa de 61 a 72%)[12]. Nos pacientes que se apresentam nas clínicas otorrinolaringológicas, a presença de sintomas cardinais apresenta um valor preditivo positivo de 39,9, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade[13] para o diagnóstico de RSC. Da mesma forma, quando os pacientes submetidos à tomografia computadorizada por condições não-sinogênicas foram pesquisados, 50% daqueles que relataram sintomas de RSC apresentaram TC normal (Lund-Mackay = 0)[14]. Alterações

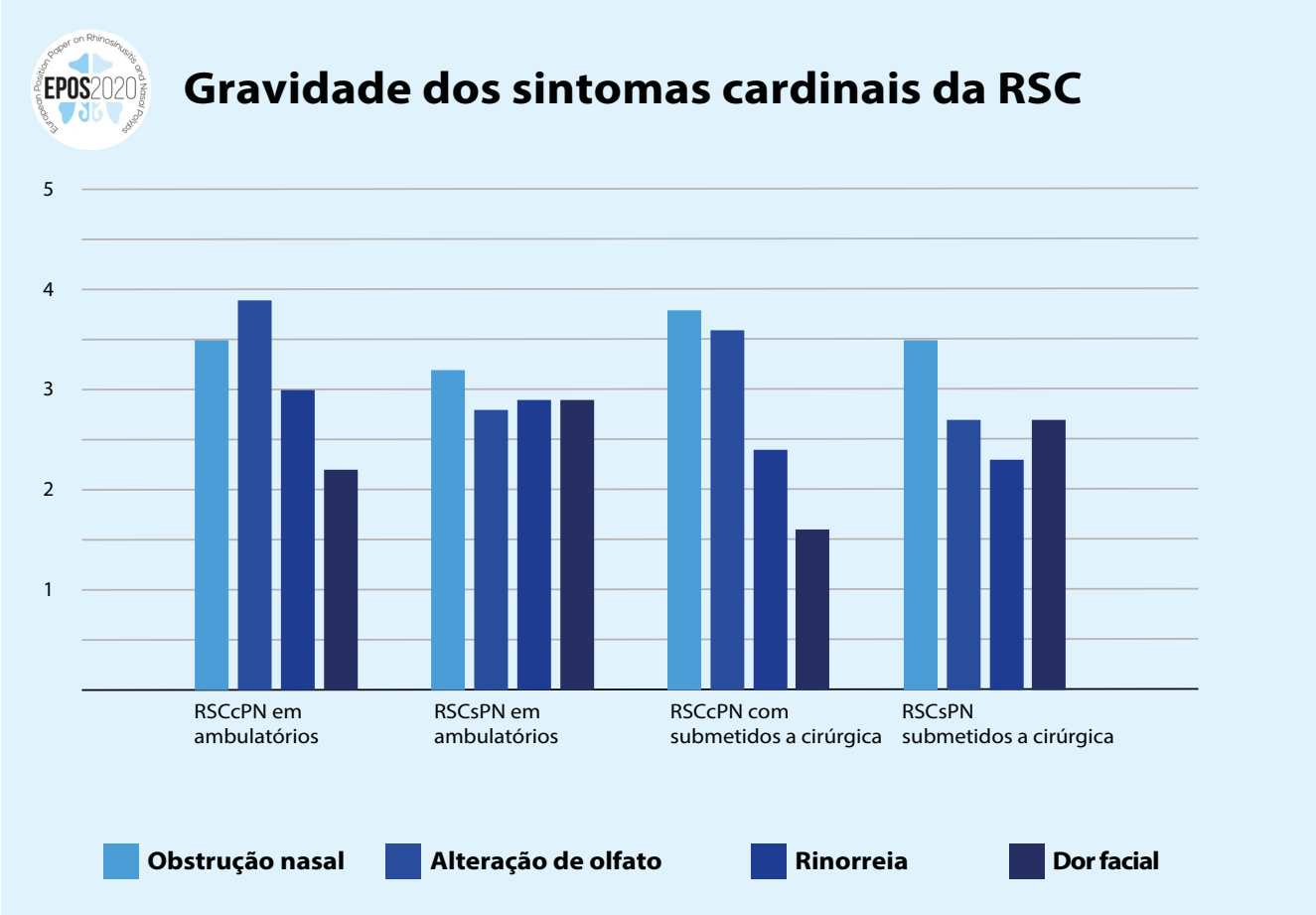
Figura 3.1.1. Prevalência dos sintomas cardinais de RSC em pacientes não selecionados no cuidado primário e pacientes com RSC na população geral em um grupo ambulatorial e nos submetidos a cirurgia.



assintomáticas são comuns na tomografia computadorizada[14]. Os sintomas individuais não podem ser usados para diferenciar de forma confiável entre RSC de outras condições, embora a presença de hiposmia seja preditiva de RSC [15], enquanto e a dor facial seja preditora negativa [16].

A classificação geral da gravidade dos sintomas é obviamente altamente dependente da população em estudo. Quando questionados sobre como os sintomas eram incômodos em geral, os pacientes com RSC identificados no estudo da população geral relataram escores médios de 8,2 e 7,8 para RSCcPN e RSCsPN, respectivamente, em uma escala EVA de 0 a 10. Pacientes em unidades de cuidados secundários que aguardam a cirurgia apresentam escores médios de gravidade dos sintomas na faixa moderada a grave, com uma pontuação SNOT-22 média de 42,0 [17], em comparação com um grupo controle em que foi relatada uma pontuação média de 9,3. O escore médio de 7,0 foi proposto como limiar para escores normais [18]; Pacientes com RSCsPN apresentaram escores basais pré-operatórios mais altos (44,2) em comparação com RSCcPN (41,0). Demonstrou-se que a RSC afeta a saúde dos pacientes relacionada à qualidade de vida. Diferenças significativas são encontradas em todos os domínios do SF-36 em comparação com controles saudáveis[19]. Em um artigo de referência, Gliklich e Metson demonstraram pela primeira vez o impacto da RSC na qualidade de vida global, descobrindo que a RSC exercia um maior impacto sobre o funcionamento social do que a angina ou insuficiência cardíaca crônica [20]. Mais recentemente, eles mostraram que os valores de utilidade em saúde, medidos com o EQ-5D, eram inferiores à população em geral e comparáveis a outras doenças crônicas como a asma [21]. Isso é discutido em mais detalhes na seção PROMS (Medidas de resultados informadas pelo paciente) (consulte a seção 5.3.1.4). A gravidade dos sintomas demonstrou ser influenciada pelo sexo, com as mulheres relatando maior gravidade dos sintomas e impacto na sua qualidade de vida, quando medidas com instrumentos específicos da doença ou com medidas globais, como o SF-36 ou Eq-5D [19, 21]. A doença depressiva co-mórbida está associada a uma pior qualidade de vida específica da RSC[22]. A gravidade dos sintomas pode ser em parte determinada pela gravidade da doença, mas é modificada ainda mais pelas características intrínsecas do paciente (gênero, etnia, crenças religiosas e culturais), doenças coexistentes e características extrínsecas, como fatores socioeconômicos e sistemas de apoio. Provavelmente, isso explica a incompatibilidade encontrada entre as escalas de gravidade da doença objetiva e classificada pelo paciente, como foi encontrado com estadiamento radiológico e escores de sintomas [23].

Figura 3.1.2. Gravidade dos sintomas cardinais da RSC em coortes de pacientes que procuram atendimento ambulatorial e os submetidos a cirurgia.



RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais.

3.2 Custos da rinossinusite

Pesquisas sobre o impacto socioeconômico da rinossinusite são incipientes. Em particular, a RSCc/sPN é uma condição comum, com ramificações em longo prazo no que diz respeito a tratamentos médicos e cirúrgicos, custo total associado, bem como o impacto da doença na produtividade do paciente e na qualidade ajustada aos anos de vida [24]. Os custos totais geralmente são divididos entre custos diretos e indiretos, onde os custos diretos referem-se principalmente aos custos tradicionais de assistência médica, como consultas médicas, terapia com prescrição médica e cirurgia, enquanto os custos indiretos referem-se principalmente à perda de produtividade daqueles que sofrem de rinossinusite [25]. Estimativas conservadoras sugerem que, para a RSC, os custos totais são superiores a US$ 30 bilhões por ano nos EUA, com US$ 20 bilhões contabilizados em custos indiretos [26].

3.2.1 Custos diretos

3.2.1.1 Custos diretos da rinossinusite crônica

Em 2009, Bhattacharyya publicou uma avaliação do impacto econômico de doenças da rinossinusite [27]. Os dados foram extraídos da Pesquisa Nacional de Entrevista em Saúde durante um período de 10 anos de 1997 a 2006 nos EUA. A prevalência de doença em um ano mostrou que um quarto (23%) dos pacientes com RSC visitou um serviço de emergência, um terço (34%) procurou um médico, mais da metade (56%) gastou US$ 500 ou mais por ano em assistência médica. Os gastos com saúde foram significativamente maiores em rinossinusite do que em outras doenças, como úlcera péptica, asma aguda e febre do feno. Na Europa, dois estudos relataram custos diretos da RSC, Wahid et al. relataram £ 2974 em custos de cuidados primários e secundários extrapolados por um período de um ano em comparação com £ 555 no grupo de controle e £ 304 versus £ 51 em despesas do próprio bolso [28]. Lourijsen e col. encontraram custos diretos anuais de € 1501 por ano em um grupo de pacientes com RSCcPN [29].

Os gastos com cuidados de saúde pendentes foram significativamente maiores em rinossinusites do que em outras doenças como úlcera péptica, asma aguda e febre do feno.

Os custos diretos da RSC sobre e acima da inflação, parecem estar aumentando nos EUA, onde a maioria das estimativas se origina. Em 1999, Ray e col. estimou o custo direto total nos EUA em

quase US$ 6 bilhões por ano [30]. Em 2011, Bhattacharyya estimou custos diretos em US$ 8,6 bilhões[31]. Em 2017, Rudmik estabeleceu que os custos diretos gerais da RSC aumentaram para US$ 10 e US$ 13 bilhões [26].

Nos EUA, os custos diretos para a gestão da RSC aumentaram nos últimos anos e agora estão entre US$ 10 e US$ 13 bilhões por ano ou US$ 2609 por paciente por ano.

Embora os custos diretos totais sejam importantes, em 2002, Murphy et al. examinaram os custos diretos de um paciente individual com RSC nos EUA por ano [32]. Esses pacientes representaram 43% a mais de consultas ambulatoriais e 25% a mais de consultas de urgência do que pacientes sem RSC. Pacientes com RSC apresentaram 43% mais prescrições, mas tiveram menos internações hospitalares. O custo direto do tratamento individual de um paciente com RSC foi de US$ 2.609 por ano, 6% a mais do que o adulto médio. Na Europa, um estudo realizado por van Agthoven estabeleceu que os custos diretos de um paciente tratado em um hospital universitário por rinossinusites crônicas graves eram de 1861 euros / ano [33]. O impacto dos pólipos nasais nos custos diretos também tem sido motivo de interesse. Na Suécia, Berggren avaliou os custos de um cenário de tratamento de RSCcPN com budesonida seguida de cirurgia sinusal quando indicada versus cirurgia direta seguida de budesonida [34]. Para a intervenção cirúrgica, foi feita uma comparação entre a CENS (cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais) a nível hospitalar, na polipectomia de consultório sob sedação ou na polipectomia de consultório sob anestesia local. O cenário de tratamento da RSCcPN com budesonida seguida por cirurgia sinusal deveu-se ao alto sucesso do tratamento com corticosteroide nasal (custo anual de € 409-602), significativamente mais barato do que os cenários iniciados com a cirurgia: de € 67 para a polipectomia tratamento local a 976 euros para a CENS internado. Nos EUA, o estudo de Bhattacharyya em 2009 forneceu uma avaliação da carga adicional de doenças dos pólipos nasais na RSC [35]. Os pacientes foram incluídos de acordo com o Inventário de Sintomas de Rinossinusite (Força-Tarefa sobre critérios de Rinossinusite) e por achados na endoscopia nasal e na TC (pontuação de Lund MacKay). Três grupos foram compostos: um com RSC sem pólipos nasais (RSCsPN), um segundo grupo com RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e um terceiro com RSC com polipose nasal recorrente após a cirurgia. Enquanto os grupos com e sem pólipos nasais mostraram uma clara diferença no fenótipo, isso não se traduziu em uma diferença nos gastos com consultas médicas e nos custos de medicamentos entre os dois primeiros grupos. No entanto, houve uma diferença nos custos totais de medicamentos para o último grupo com pólipos recorrentes após a cirurgia, com um custo mais alto para este grupo de US$ 866 em comparação aos US$ 570 para o Grupo 1 e US$ 565 para o Grupo 2. Estudo adicional das diferenças de custo em pacientes com pólipos foram realizados por Bhattacharyya et al. em 2019, usando o banco de dados de reivindicações Truven Health MarketScan US [36]. Os custos incrementais anuais foram US$ 11.507 mais altos para pacientes com RSCcPN do que aqueles sem RSC. Os custos foram maiores nos subgrupos de pacientes com RSCcPN submetidos a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais(CENS), com diagnóstico associado de asma, recebendo corticosteroides orais ou macrolideos versus o grupo geral de RSCcPN. Este estudo não incluiu, de um modo geral, pacientes tratados com produtos imunobiológicos. Os autores concluíram que pacientes com RSCcPN com alto impacto clínico apresentavam custos gerais mais elevados do que os pacientes com RSCcPN.

Os maiores custos diretos foram associados a pacientes com polipose recorrente após a cirurgia.

Avaliar custos diretos adicionais é importante para determinar o custo diretamente atribuível à conduta da RSC. Em 2011, uma avaliação calculou a utilização e os gastos adicionais de cuidados de saúde para RSC nos EUA [31]. Os dados dos pacientes foram extraídos do Medical Expenditure Panel Survey. Para utilização dos cuidados de saúde, os dados mostram que os pacientes com RSC tiveram 3,5 visitas adicionais ao consultório e 5,5 prescrições adicionais em comparação com pacientes sem RSC. Essa utilização extra da assistência médica implica em maiores despesas; um paciente com RSC teria um aumento adicional substancial nas despesas com assistência médica de aproximadamente US$ 800 por ano, consistindo em US$ 346 (± US$ 130) para despesas no consultório, US$ 397 (± US$ 88) para despesas com prescrição e US$ 90 (± US$ 24) para despesas automáticas.

A RSC leva a uma despesa direta adicional em saúde de 2500 euros por paciente por ano.

Os custos diretos associados à RSC grave que eventualmente requer cirurgia receberam atenção adicional. Bhattacharyya et al. relataram os custos do manejo da RSC no ano anterior e posterior à cirurgia endoscópica dos seio paranasais (ESS) [37]. Os dados do Banco de Dados de Pedidos e Encontros Comerciais da Market Scan de 2003 a 2008 foram avaliados. Pacientes com pólipos nasais foram excluídos deste estudo. Todos os custos de utilização de assistência médica relacionados aos seios paranasais foram incluídos no estudo (medicamentos, visitas ao consultório, avaliação diagnóstica com radiologia e endoscopia). Os resultados mostram que no ano anterior à CENS, os custos aumentaram para aproximadamente US$ 2.500, com um claro aumento nos seis meses diretamente anteriores à CENS; os primeiros três meses representam US$ 361 e os três meses finais representam US$ 1.965. Isso se deve a um aumento nas visitas ao consultório, nas investigações diagnósticas e no uso de medicamentos. O aumento da medicação prescrita deve-se principalmente ao maior uso de antibióticos; de US$ 75 nos primeiros três meses a US$ 225 nos segundos três meses. O procedimento CENS e o período pós-procedimento de 45 dias representam US$ 7.726 (US$ 7.554 - US$ 7.898). No primeiro ano após o CENS, os custos caem em US$ 885, para uma média de US$ 1.564 por ano. No segundo ano após o procedimento, eles reduzem US$ 446 a US$ 1.118 por ano. Esta redução foi principalmente devido a menos consultas médicas; houve apenas uma pequena alteração nos custos dos medicamentos anti-inflamatórios.

A cirurgia endoscópica do seio paranasal é cara, mas resulta em uma redução nos custos diretos nos dois anos subsequentes ao pós-operatórios.

A cirurgia para RSC representa um custo direto substancial e depende da região (37-39). Com base na literatura, os custos diretos da CENS nos EUA variam entre US$ 8.500 e US$ 11.000. No entanto, os custos diretos são mais baixos no Canadá (US$ 3.700), Taiwan (US$ 1.90 0) e Índia (US$ 1.100), todos esses custos diretos medidos no ano de 2016.

Pacientes com rinossinusite aguda recorrente têm custos médios diretos com assistência médica de US$ 1.091/ano (EUA 2012).

3.2.1.2 Custos diretos da rinossinusite aguda

Enquanto a maioria dos especialistas em otorrinolaringologia passa grande parte do tempo clínico tratando a RSC, a rinossinusite aguda também se apresenta em formas não recorrentes (rinossinusite bacteriana aguda-RSAB) e formas recorrentes (rinossinusite aguda recorrente- RSAR) [40]. Muito menos se sabe sobre os custos relacionados ao RSAR. Em 2004, Anand estimou que havia aproximadamente 20 milhões de casos de RSAB anualmente nos EUA [41]. No entanto, a RSAR é mais comumente tratada pelo rinologista e estima-se que 1 em cada 3.000 adultos sofram de RSAR [42]. Em 2012, Bhattacharyya concluiu que o RSAR exigia uma média de 5,6 consultas médicas ano e 9,4 prescrições preenchidas (40% de antibiótico). Apenas 20% dos pacientes fizeram endoscopia nasal ou tomografia computadorizada anualmente, indicando que é provável que apenas uma pequena proporção desses pacientes seja encaminhada para avaliação do otorrinolaringologista. Os custos anuais diretos de assistência médica individual de pacientes com rinossinusite aguda recorrente (RSAR) foram em média de US$ 1.091 / ano: US$ 210 para antibióticos, US$ 452 para outras prescrições relacionadas aos seios paranasais, US$ 47 para imagens e US$ 382 para outros custos de visita.

3.2.2 Custos indiretos para RSA e RSC

Os estudos dos custos médicos diretos da rinossinusite demonstram um enorme impacto socioeconômico Curiosamente, os custos indiretos da rinossinusite são muito maiores que os custos diretos. Como 85% dos pacientes com rinossinusite estão em idade ativa(faixa etária: 18 a 65 anos), custos indiretos, como ausência de dias úteis (absenteísmo) e diminuição da produtividade no trabalho (presenteísmo) aumentam significativamente o impacto econômico da doença [43].

A rinossinusite é uma das 10 principais condições de saúde mais caras para os empregadores americanos.

Goetzel et al. tentou quantificar os custos indiretos da rinossinusite [44]. O estudo de 2003 resultou na rinossinusite considerada uma das 10 principais condições de saúde mais caras para os empregadores norte-americanos. Um banco de dados grande para vários empregadores foi usado para rastrear reivindicações de seguro por meio de seguro de saúde dos funcionários, dias ausentes e reivindicações de invalidez a curto prazo. Os episódios da doença foram relacionados a dias de trabalho perdidos e reivindicações de incapacidade, correlacionando com precisão o absenteísmo a uma determinada doença. Em um grande tamanho de amostra (~ 375.000 funcionários), o total de pagamentos de assistência médica por funcionário por ano para rinossinusite (aguda e crônica) foi de US$ 60,17, 46% dos quais provenientes do custo de absenteísmo e invalidez. Esses números definem aproximadamente o custo do empregador, desconsiderando o custo incorrido por outras partes e, portanto, subestimam tremendamente todo o impacto econômico da doença.

Os custos indiretos representam a maioria dos custos totais da rinossinusite.

Ray e col. estimou pela Pesquisa Nacional de Entrevista em Saúde 1994 que o número de dias de trabalho perdidos devido a rinossinusite foi de 12,5 milhões e os dias de atividade restritos foram de 58,7 milhões de dias [45]. Em seu estudo de 2003, Bhattacharyya usou pesquisas concluídas com 322 pacientes para estimar os custos diretos e indiretos da rinossinusite crônica [46]. Os pacientes completaram uma pesquisa avaliando os sintomas da doença, detalhando o uso de medicamentos e quantificando os dias de trabalho perdidos atribuíveis à RSC. O relatório concluiu que o custo do tratamento da RSC por paciente totalizou US$ 1.539 por ano, com 40% desses custos devido aos custos indiretos da falta de trabalho; o número médio de dias de trabalho perdidos nesta amostra de 3 22 pacientes foi de 4,8 dias / ano (IC 95%: 3,4 - 6,1). O estudo foi acompanhado em 2009 e 2012 usando dados da Pesquisa Nacional de Entrevista em Saúde entre 1997 e 2006, abrangendo quase 315.000 indivíduos e relatou que pacientes com rinossinusite perdiam em média 5,7 dias de trabalho por ano [27]. Essas coortes relatam todos os pacientes com RSC e, portanto, incluem formas menos graves da doença que provavelmente nunca são encaminhadas para tratamento especializado em otorrinolaringologia. Stankiewicz e col. relataram as taxas de absenteísmo e presenteismo em uma população de 56 pacientes submetidos a intervenção cirúrgica por rinossinusite crônica. Antes da cirurgia, eles relataram uma taxa de absenteísmo de 6,5% (ou seja, 6,5% do tempo de trabalho perdido) e taxa de presenteismo de 36% (redução da eficácia no trabalho). Quando combinados, a taxa de absenteísmo e presenteismo gerou uma perda de produtividade no trabalho de 38% na população estudada, mas nenhum valor em dólar foi colocado nesse valor [47]. Apoiando isso, Stull et al. relataram que a congestão nasal sozinha resultava em sono ruim, fadiga aumentada e sonolência diurna, contribuindo para a diminuição da produtividade no trabalho [48]. Em 2014, Rudmik et al. avaliaram especificamente a RSC recalcitrante em 55 pacientes e descobriram que pacientes com essa forma mais grave de RSC apresentavam taxas anuais médias de presenteismo e absenteismo de 25 - 39 dias por paciente por ano, o que equivale a um custo indireto médio de mais de US$ 10.000 por paciente por ano[49]. Em geral, os custos indiretos totais da RSC foram estimados em mais de US$ 20 bilhões por ano nos EUA[26]. Yip relatou nos pacientes de um centro de atendimento terciário

canadense uma média de 20,6 dias úteis perdidos em um período de 12 meses [50]. Na Europa, Wahid relatou um número total de dias de trabalho perdidos de 18,7 por paciente por ano[28]. Lourijsen encontrou um total de dias úteis perdidos de 10,6, perda de produtividade relacionada ao trabalho de 30,4 dias e perda de produtividade não remunerada de 23,7 dias, levando a custos indiretos totais de € 5659 por paciente / ano [29].

O maior componente dos custos indiretos resulta do absenteísmo e presenteísmo e ultrapassa US$ 20 bilhões por ano nos EUA.

Dados mais recente demonstram alterações nos custos de produtividade depois de tratamento da rinossinusite crônica, com mudanças diferenciais através do domínio dos sintomas e a gravidade [51-56]. Enquanto os pacientes que foram considerados candidatos à CENS, que optaram por continuar o tratamento clinico não apresentaram melhora nas medidas médias de produtividade, os pacientes que elegeram a CENS apresentaram melhora substancial na produtividade.

Referências

1. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. Primary Care Respiratory Journal 2012;21:174-9.
2. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. Rhinology 2011;49:84-9.
3. Shaikh N, Hoberman A, Kearney DH, et al. Signs and symptoms that differentiate acute sinusitis from viral upper respiratory tract infection. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1061-5.
4. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). BMJ open 2018;8:e018788.
5. Teul I, Zbislawski W, Baran S, Czerwinski F, Lorkowski J. Quality of life of patients with diseases of sinuses. J Physiol Pharmacol 2007;58 Suppl 5:691-7.
6. Garbutt J, Spitznagel E, Piccirillo J. Use of the modified SNOT-16 in primary care patients with clinically diagnosed acute rhinosinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137:792-7.
7. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy 2017;72:274-81.
8. Sundaresan AS, Hirsch AG, Young AJ, et al. Longitudinal Evaluation of Chronic Rhinosinusitis Symptoms in a Population-Based Sample. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1327-35.e3.
9. Palmer JN, Messina JC, Biletch R, Grosel K, Mahmoud RA. A cross-sectional, population-based survey of U.S. adults with symptoms of chronic rhinosinusitis. Allergy Asthma Proc 2019;40:48-56.
10. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Laryngoscope 2013;123:57-63.
11. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. Clin Otolaryngol 2012;37:276-82.
12. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:593-600.
13. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143:147-51.
14. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1207-14.
15. Bhattacharyya N. Clinical and symptom criteria for the accurate diagnosis of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2006;116:1-22.
16. Hsueh WD, Conley DB, Kim H, et al. Identifying clinical symptoms for improving the symptomatic diagnosis of chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:307-14.
17. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clin Otolaryngol 2006;31:390-8.
18. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. Clin Otolaryngol 2009;34:467-9.
19. Fu C-H, Huang C-C, Chen Y-W, Chang P-H, Lee T-J. Nasal Nitric Oxide in Relation to Quality-of-life Improvements after Endoscopic Sinus Surgery. Am J Rhinol Allergy 2015;29:e187-e91.
20. Gliklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. Otolaryngol Head Neck Surg 1995;113:104-9.
21. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2015;125:1056-61.
22. Schlosser RJ, Gage SE, Kohli P, Soler ZM. Burden of illness: A systematic review of depression in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2016;30:250-6.
23. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? Otolaryngol Head Neck Surg 2007;137:555-61.
24. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151:359-66.
25. Caulley L, Thavorn K, Rudmik L, Cameron C, Kilty SJ. Direct costs of adult chronic rhinosinusitis by using 4 methods of estimation: Results of the US Medical Expenditure

Panel Survey. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1517-22.
26. Rudmik L. Economics of Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:20.
27. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis . Am J Rhinol Allergy 2009;23:392-5.
28. WahidNW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott CM. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. Rhinology 2020, 58, (in press).
29. Lourijsen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2020, 58, (in press).
30. Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M, et al. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. J Allergy Clin Immunol 1999;103:408-14.
31. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. Ann Otol Rhinol Laryngol 2011;120:423-7.
32. Murphy MP, Fishman P, Short SO, et al. Health care utilization and cost among adults with chronic rhinosinusitis enrolled in a health maintenance organization Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;127:367-76.
33. van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJV, Agthoven V. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. Rhinology 2002;40:69-74.
34. Berggren F, Johansson L. Cost effectiveness of nasal budesonide versus surgical treatment for nasal polyps. Pharmacoeconomics 2003;21:351-6.
35. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2009;118:185-9.
36. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. Laryngoscope 2019, 10.1002/lary.27852:lary.27852.
37. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:440-5.
38. Gross RD, Sheridan MF, Burgess LP. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. Laryngoscope 1997;107:1080-5.
39. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1998;118:344-9.
40. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:S22-S209.
41. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2004;113:3-5.
42. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. Otolaryngol Head Neck Surg 2012;146:307-12.
43. Blackwell DL, Collins JG, Coles R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 1997. Vital Health Stat 10 2002:1-109.
44. Goetzel RZ, Hawkins K, Ozminkowski RJ, Wang S. The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large U.S. employers in 1999. J Occup Environ Med 2003;45:5-14.
45. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. J Allergy Clin Immunol 1999;103:408-14.
46. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2003;17:27-32.
47. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. Laryngoscope 2011;121:2684-701.
48. Stull DE, Roberts L, Frank L, Heithoff K. Relationship of nasal congestion with sleep, mood, and productivity. Curr Med Res Opin 2007;23:811-9.
49. Rudmik L, Smith TL, Schlosser RJ, Hwang PH, Mace JC, Soler ZM. Productivity costs in patients with refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2014;124:2007-12.
50. Yip J, Vescan AD, Witterick IJ, Monteiro E. The personal financial burden of chronic rhinosinusitis: A Canadian perspective. Am J Rhinol Allergy 2017;31:216-21.
51. Rudmik L, Soler ZM, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, DeConde AS. Effect of Continued Medical Therapy on Productivity Costs for Refractory Chronic Rhinosinusitis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015;141:969-73.
52. Rudmik L, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, Hwang PH, Soler ZM. Productivity costs decrease after endoscopic sinus surgery for refractory chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2016;126:570-4.
53. Luk L, Mace JC, Bhandarkar ND, Sautter NB. Comparison of electrosurgical plasma coagulation and potassium-titanyl-phosphate laser photocoagulation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:640-5.
54. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:1395-405.
55. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, Rudmik L. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. Laryngoscope 2018;128:23-30.
56. Smith KA, Rudmik L. Medical therapy, refractory chronic rhinosinusitis, and productivity costs. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:5-11.

4. Rinossinusite aguda incluindo resfriado comum e RSAR em adultos e crianças

4.1 Epidemiologia da rinossinusite aguda (RSA)

4.1.1 Resfriado comum, rinossinusite pós-viral e rinossinusite aguda bacteriana

Muitos pacientes consultam seu clínico geral ou farmacêutico com problemas associados a infecções respiratórias superiores. A maioria é autolimitada e pode ser classificada como resfriado comum. Os resfriados comuns são definidos como rinossinusite aguda viral com duração de sintomas <10 dias (mas menos de 12 semanas) (Figura 4.1.1).

Quando os sintomas aumentam após cinco dias ou quando os sintomas são persistentes por mais de 10 dias, com menos de 12 semanas de duração, o EPOS classifica isso como rinossinusite aguda pós-viral. Apenas uma minoria de rinossinusite aguda é de origem bacteriana. Rinossinusite aguda bacteriana é definida pelo EPOS quando tem pelo menos três sintomas / sinais dos cinco abaixo:

- Muco com coloração alterada
- Dor local intensa (geralmente unilateral)
- Febre> 38°C
- proteína C reativa / velocidade de hemossedimentação de eritrocitos elevado
- dupla piora

Este capítulo descreve a epidemiologia e fatores predisponentes para diferentes formas de rinossinusite aguda (RSA).

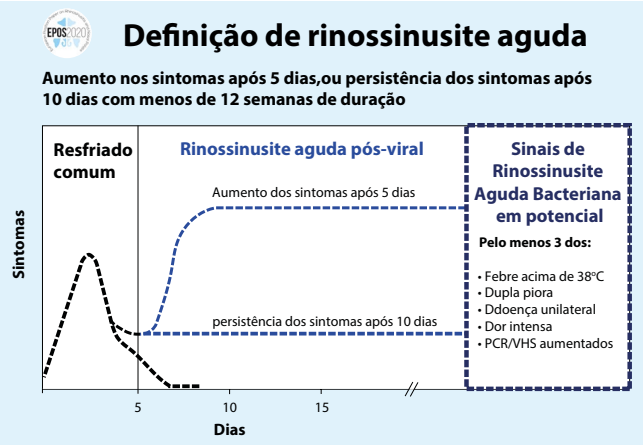
4.1.2 Incidência de RSA na população

A RSA é um problema comum, cuja incidência precisa é difícil de estimar. A incidência de rinossinusite aguda viral (resfriado comum) é muito alta, como descrito anteriormente [1] e como resumido na Tabela 4.1.1. Estima-se que os adultos sofram de dois a cinco episódios de RSA viral (ou resfriados) por ano e as crianças em idade escolar possam sofrer de sete a 10 resfriados por ano[1, 2]. Em um artigo holandês recente, utilizando o questionário GA 2 LEN (Rede Europeia Global de Alergia e Asma), foi encontrada uma prevalência de 18% (17-21%) para sintomas que apontam para RSA pós-viral / ABRS em três cidades diferentes na Holanda (3). Aproximadamente 0,5-2% das infecções virais do trato respiratório superior são complicadas por infecção bacteriana [1, 4] (Figura 4.1.2.).

4.1.2.1 Incidência de rinossinusite aguda bacteriana (RSAB)

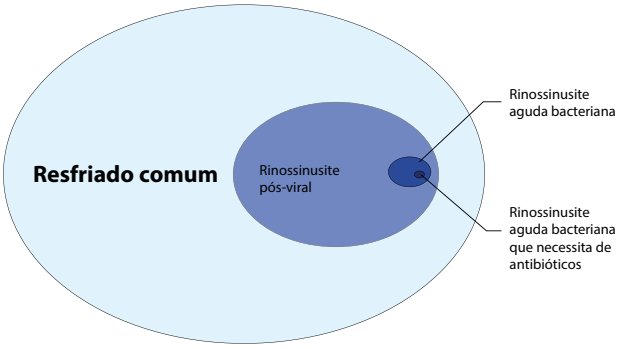
A incidência exata de RSAB não é conhecida. Tem sido descrito como 0,5-2% de todas as infecções virais (5). Para desenvolver rinossinusite aguda bacteriana, é razoável supor que essa seja

Figura 4.1.1. Definição de rinossinusite aguda.



PCR, proteina C reativa; VHS, velocidade de hemossedimentação

Fig.4.1.2. A incidência das diferentes formas de RSA: resfriado, rinossinusite pós viral e rinossinusite aguda bacteriana (RSAB). Antibióticos são indicados apenas em uma pequena parte dos pacientes com RSAB.



uma complicação de RSA (pós) viral e uma revisão recente descreveu uma coleção de fatores que tornam esse resultado mais provável (Tabela 4.1.2.) [6]. Também é importante entender a história natural de uma crise de RSA e o espectro de sintomas que a acompanham (Figura 4.1.3). Pode-se observar que a maioria do complexo de sintomas desaparecem no sétimo dia, mas que a secreção nasal e a tosse podem durar mais três ou quatro dias (Figura 4.1.3.). É claro que a maioria dos sintomas, no entanto, desaparece no dia 5 e que, em geral, é impossível diferenciar entre bacteriano e não bacteriano antes desse período, embora

Tabela 4.1.1. Incidência e prevalência da rinossinusite aguda em estudos de cuidados primários.

Estudo, autor, ano	Evidência	Tipo de estudo
Hoffmans 2018[3]	Prevalência da RSA (pós-viral e RSAB) baseada nos critérios do EPOS 18% (17-21%)	Estudo populacional retrospectivo
Hoffmans 2015[17]	Incidência de rinossinusite (aguda) no atendimento primário na Holanda 18.8/1000 pacientes ano	Registro de morbidade retrospectivo no atendimento primário
Uijen 2011[374]	Incidência de rinossinusite aguda durante 2002 a 2008: 0-4 anos: 2/1000 por ano em todos os anos 5-14 anos:7/1000 em 2002 reduzindo para 4/1000 em 2008 (p<0,001) 12-17 anos: 18/1000 por ano em todos os anos	Estudo populacional retrospectivo
Oskarsson 2011[375]	Incidência de RSA é 3.4 casos por 100 habitantes por ano ou 1 em 29.4 consultas de pacientes com o clinico geral MG devido a rinossinusite aguda	Estudo populacional retrospectivo
Wang 2011[176]	6-10% dos pacientes presentes no MG, otorrinolaringologista ou pediatra em ambulatórios, com RSA	Pesquisa com questionário multicêntrico
Bhattacharyya 2011[31]	Ponto de prevalência de 0,035% para rinossinusite aguda recorrente durante 2003-2008	Estudo de coorte retrospectivo
Meltzer, Kaliner, Kaliner 2011, 1997, 1997[168, 376]	1 em 7 adultos afetados por rinossinusite nos EUA	Diretrizes
Neumark 2009[45]	7,5% das consultas para infecção do trato respiratório (ou 1 em cada 13.3) foram atribuidas a sinusite. Estendendo para todas as consultas de atendimento primário, 19.3 consultas/1000 pacientes foram atribuidas a sinusite.	Estudo populacional prospectivo
Bhattacharyya 2009[50, 377]	De 1997-2006, 1 ano de prevalência da sinusite (todas as formas) foi de 15.3%	Estudo de coorte retrospectivo
Fokkens 2007[378]	Em 1999, 8.4% da população holandesa relatou pelo menos 1 episódio de rinossinusite aguda	Diretriz
van Gageldonk-Lafeber 2005[15]	Incidência de infecção aguda do trato respiratório (incluindo RSA) durante 2000-2003 foi de 54.5 casos/1000 pacientes-ano ou 1 a cada 18.3 consultas	Estudo prospectivo caso-controle
Cherry 2005 [379]	Nos EUA, infecções do trato respiratório superior é a terceira causa mais comum de consulta no atendimento primário, dos quais 1/3 é atribuído a RSA	Pesquisa nacional
Louie 2005[380]	Em estudo conduzido nos EUA durante janeiro a março de 2002, 9% dos pacientes préviamente saudáveis apresentaram sinusite aguda	Estudo prospectivo
Varonen, Rautakorpi 2004, 2001[381, 382]	De 1998-1999, 12% dos pacientes foram diagnosticados com RSA. 12% das consultas para infecções (todas as causas) durante esse período foram atribuídas a RSA	Pesquisa epidemiológica multicentrica transversal
Bachert 2003[2]	Entre julho 2000 e junho 2001, 6.3 milhões de diagnósticos separados de sinusite aguda foram identificados na Alemanha resultando em 8.3 milhões de prescrições	Revisão

RSAB, rinossinusite aguda bacteriana; RSA, rinossinusite aguda; MG, médico generalista.

a possibilidade de infecção bacteriana aumente se houver piora dos sintomas após o dia 5 [6]. No entanto, algumas diretrizes afirmam que os sintomas devem durar mais tempo p.ara se pensar numa contaminação bacteriana [7]. Uma revisão recente e uma metanálise sugerem que a porcentagem de infecção bacteriana é um pouco maior do que se pensava anteriormente, mas reconhece a complexidade do diagnóstico tanto nos diagnósticos radiográficos, com achados anormais associados à presença de bactérias não patogênicas quanto nas técnicas de culturas bacterianas que podem sugerir níveis diferentes de infecção ou contaminação. Eles descobriram que, mesmo quando os critérios clínicos e radiológicos mais rigorosos são aplicados, apenas 53% das culturas são positivas para bactérias patogênicas. Eles recomendam que mais pesquisas sejam necessárias [8].

O que é muito claro é que a rinossinusite bacteriana é muito diagnosticada com uso concomitante de ferramentas de diagnóstico e antibióticos, com até 60% recebendo antibióticos no dia 1 de um evento [9-11]. Além disso, a administração precoce de antibióticos parece ter pouca ou nenhuma influência no desenvolvimento de complicações da RSA[12-14].

4.1.3 Procura por serviços de saúde em RSA

Pacientes com resfriado comum e rinossinusite pós-viral geralmente procuram ajuda com o clínico geral.

Em um estudo de caso-controle de três anos da população holandesa, van Gageldonk-Lafeber estimou que anualmente 900.000 pacientes individuais (545 / 10.000 pacientes anos) consultavam seu médico de atenção primária para infecção aguda do trato respiratório e que a etiologia mais comum era infecção viral [15]. Nos EUA, entre 2000 e 2009, a rinossinusite aguda foi diagnosticada em 0,5% (intervalo de confiança de 95% (IC), 0,4% -0,5%) de todas as consultas ambulatoriais entre adultos, com média de 19,4 consultas (IC 95%, 16,5-22,3) por 1.000 adultos e isso não mudou no período estudado [16]. Um jornal holandês recente encontrou uma cifra comparável usando dois registros GP holandeses diferentes; uma incidência de consumos para rinossinusite aguda

Tabela 4.1.2. Fatores predisponentes para rinossinusite aguda bacteriana.

Dentários: infecções e procedimentos
Causas iatrogênicas: cirurgia sinusal, tubos nasogástricos, tampão nasal, ventilação mecânica
Imunodeficiência: infecção pelo virus da imunodeficiência humana, deficiência de imunoglobulina, alteração da motilidade ciliar: tabagismo, fibrose cística, S. Kartagener, S. cílios imóveis
Obstrução mecânica: desvio do septo nasal, polipos nasais, concha média hipertrófica, tumores, trauma, corpo estranho, granulomatose com poliangeite
Edema de mucosa: precedida por infecção viral do trato respiratório superior, rinite alérgica, rinite vasomotora

de 18,8 a 28,7 por 1.000 pacientes-ano. Como esses registros não fazem uma diferenciação clara entre RSA e RSC, uma proporção dessas consultas pode ter sido para RSC. A medicação foi prescrita em mais de 90% dos casos [17].

Uma análise global revela que a infecção do trato respiratório superior não especificada (ITRS) é a causa mais comum de consulta nos países em desenvolvimento e o segundo motivo mais comum para consulta. Por outro lado, a rinossinusite aguda não foi especificada pelos médicos, embora os pacientes a classificassem como a décima terceira causa mais comum de procura por assistência médica [18]. Um estudo muito detalhado da atividade na atenção primária australiana demonstrou que a rinossinusite aguda / crônica representava 0,8% do total de problemas, mas foi encontrada em 1,3% das consultas (em pacientes da atenção primária frequentemente consultam por mais de um problema clínico) [19].

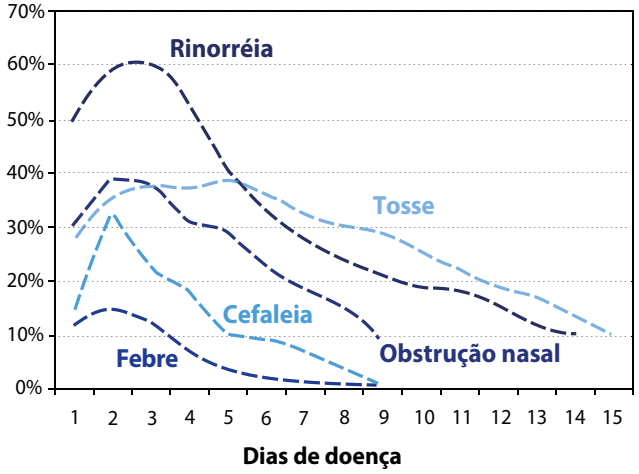
No entanto, é difícil ser preciso em relação à prevalência: os critérios de diagnóstico diferem de lugar para lugar e de ambiente. Os cuidados primários, por sua própria natureza, atendem à grande maioria dos pacientes com infecções respiratórias agudas; no entanto, a rotulagem diagnóstica e a codificação subsequente nem sempre são precisas com a falha na diferenciação entre rinossinusite aguda e crônica[17]. Da mesma forma, pacientes que se apresentam em centros acadêmicos de excelência parecem ter menores taxas de diagnóstico, provavelmente devido a uma abordagem diagnóstica mais rigorosa[20]. Portanto, qualquer estimativa de incidência e prevalência deve ser amplamente deduzida do exame de dados coletados retrospectivamente, ao mesmo tempo em que são prestados cuidados clínicos de rotina ou coletados prospectivamente.

Um estudo recente sugere que tanto a prevalência de vírus quanto os fatores climáticos influenciam a expressão da doença do tipo influenza, sugerindo que sejam esperadas flutuações na variabilidade do número de apresentações[21]. Estudos sobre hábitos de prescrição também podem esclarecer qual a real prevalência de pacientes com RSA que procuram atendimento médico na população em geral. Um estudo retrospectivo de 3,7 milhões de pacientes revelou que 74.359 pacientes tiveram uma consulta para RSA durante um período de dois anos, sugerindo uma taxa de consulta de 1% da população por ano (22). Um estudo longitudinal de 856 estagiários de cuidados primários na Austrália (108.759 consultas individuais com 169.303 problemas / diagnósticos) resultou em uma prevalência de 0,9% de rinossinusite aguda de todos os problemas ou em 1,39% das consultas individuais[23].

Um estudo transversal, incluindo médicos clínicos gerais de dois países nórdicos, dois países bálticos e dois países hispano-americanos, registrou pacientes com infecções do trato respiratório superior (ITRS) durante três semanas em janeiro de 2008. No total, 618 GPs participantes registraram 33.273 pacientes com ITRs, dos quais 1150 (3,46%) foram considerados portadores de rinossinusite aguda bacteriana pós-viral ou aguda, conforme definido pelo EPOS. Mais de 50% dos pacientes com rinossinusite aguda apresentaram sintomas por <5 dias e a maioria não apresentou febre[24]. A grande variabilidade nas taxas de diagnóstico também pode indicar fatores geográficos, o custo ou a facilidade de acesso à assistência médica, normas de diagnóstico em diferentes países, expectativas dos pacientes, preocupações, preocupações ou crenças e conhecimentos clínicos[24].

Esse problema é ainda mais agravado e confundido com erros de diagnóstico, especialmente em relação às enxaquecas[25-27].

Figura 4.1.3. Sintomas do resfriado.



4.1.4 Conclusão

Em resumo, é difícil fazer uma estimativa precisa da prevalência de RSA. A RSA viral (resfriado comum) é muito comum e estima-se que os adultos sofram de dois a cinco por ano e as crianças em idade escolar possam sofrer de sete a 10 episódios por ano. O único estudo prospectivo disponível para a população que avalia a EPOS definiu a RSA pós- viral (e RSAB) aponta para uma prevalência de 18% [3] e (pós-viral e RSAB) é provável que seja responsável por 1-2% das consultas em atenção primária. Estudos epidemiológicos prospectivos cuidadosamente construídos com diagnósticos válidos de RSA podem dar uma imagem mais clara do impacto real da RSA.

Figura 4.2.1. Delphi: No diagnóstico da rinossinusite aguda recorrente você se baseia: apenas na história?

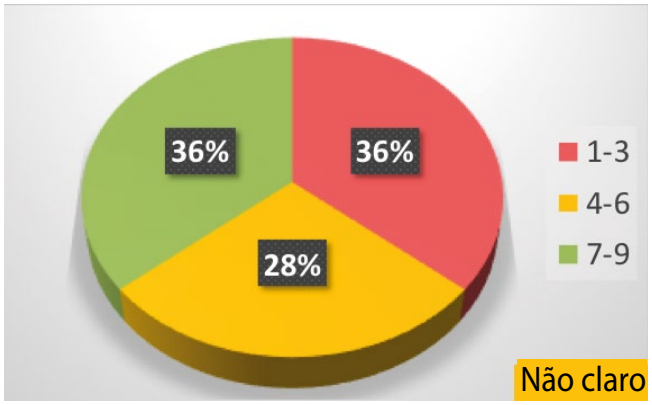


Figura 4.2.2. Delphi: No diagnóstico da rinossinusite aguda recorrente você se baseia: história + achados objetivos positivo, isto é, endoscopia e/ou TC?

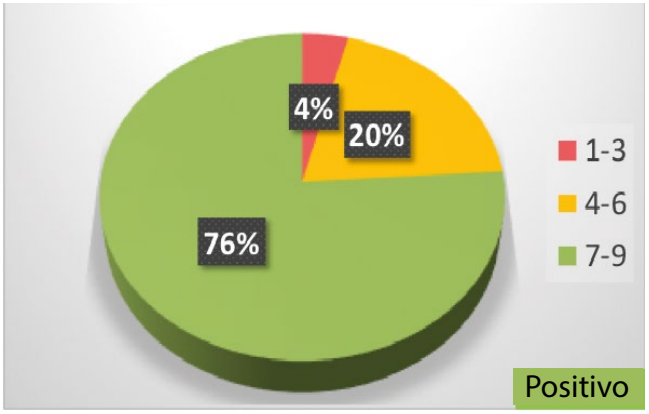


Figura 4.2.3. Delphi: No diagnóstico da rinossinusite aguda recorrente: é essencial examinar o paciente com a TC de seios paranasais durante (ou imediatamente após) um episódio agudo se a endoscopia não foi realizada?

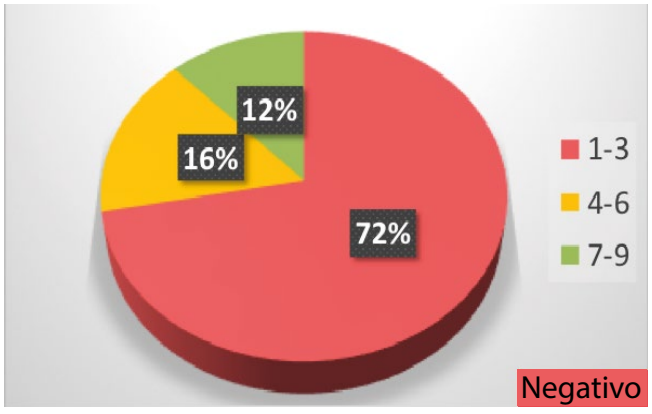


Figura 4.2.4. Delphi: No diagnóstico da rinossinusite aguda recorrente: é essencial examinar o paciente com a TC de seios paranasais durante (ou imediatamente após) um episódio agudo se a endoscopia foi realizada e é normal?

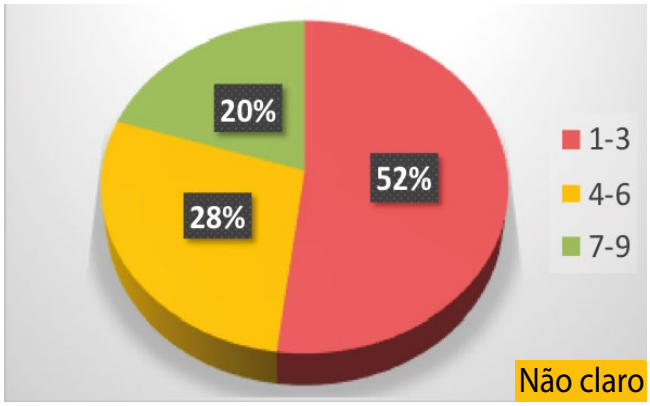
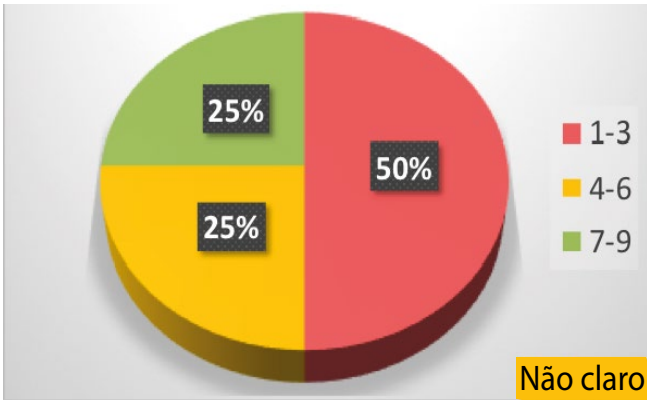


Figura 4.2.5. Delphi: No diagnóstico da rinossinusite aguda recorrente: é essencial examinar o paciente com a TC de seios paranasais durante (ou imediatamente após) um episódio agudo se a endoscopia foi realizada e estava alterada?



4.2 RSA recorrente (RSAR)

RSAR é definida como ≥4 episódios por ano com intervalos livres de sintomas (7, 28-30). Cada episódio deve atender aos critérios de rinossinusite pós-viral (ou bacteriana) aguda. A RSA recorrente pode ser considerada distinta da RSA e RSC. Utilizando dados de um banco de dados de reclamações médicas de 13,1 milhões de pacientes de 2003 a 2008, a prevalência pontual de RSA recorrente foi de 0,035%, consideravelmente menor que a da RSA[31]. No entanto, no estudo de Hoffmans et al. apenas quatro dos 5574 pacientes com RSA que visitaram seu médico generalista (GP) preencheram essa categorização[17]. Se a RSAR deve ser considerada uma forma de aguda ou RSC, é necessário discutir mais. Lee et al.[32] sublinharam o desafio do diagnóstico no que diz respeito ao RSAR, e isso se deve ao relativo grau de conscientização e também ao diagnóstico esporádico de diferentes profissionais de saúde. Na maioria das vezes, a endoscopia é clara e a TC dos seios paranasais não mostram espessamento mucoso significativo[33]. O grupo diretor do EPOS2020 recomenda ter pelo menos

um diagnóstico comprovado de RSA pós-viral com endoscopia e/ou tomografia computadorizada antes de um diagnóstico de RSAR ser considerado (Figuras 4.2.1.-4.2.5.).

4.3 Fatores associados à RSA e RSAR

Parece haver muitos fatores que afetam a RSA, e é provável que muitas pessoas que sofrem de uma crise de RSA tenham mais de um fator contribuinte. Em um estudo recente baseado em questionário da Holanda, os fatores que predispuseram ao aumento da probabilidade de RSA foram: diagnóstico médico de RSC, rinite alérgica, sexo feminino, eczema, erupção cutânea com prurido e tabagismo. O aumento da idade foi um fator protetor[3]. Na Holanda, a etnia não caucasiana também foi um fator protetor, mas isso depende claramente de outros fatores, como, por exemplo, em um estudo nos EUA, ser caucasiano era protetor[34], sugerindo que os fatores de risco têm impactos diferentes em locais diferentes. Existem evidências limitadas sobre fatores predisponentes na RSAR[35], embora pareça que a maioria dos episódios segue a RSA viral e alguns pacientes são imunodeficientes[36, 37], principalmente deficientes em IgA e com imunodeficiencia comum variável[38-40].

4.3.1 Exposições ambientais

Usando um desenho de estudo de caso-controle correspondente, conduzido em uma população holandesa no período de 2000 a 2003, van GageldonkLafeber et al.[41] relataram que a exposição a indivíduos com queixas respiratórias, dentro ou fora da sua família imediata, foi um fator de risco independente para comparecer ao médico generalista (GP) com uma nova infecção aguda do trato respiratório (odds ratio (OR) = 1,9 e ajustada OR = 3,7, respectivamente). Por outro lado, pacientes com filhos no ensino médio, que apresentavam umidade ou mofo em casa ou tinham exposição ao tabagismo passivo, eram menos propensos a visitar o GP em comparação com aqueles sem filhos, mofo ou umidade ou exposição ao tabagismo passivo, respectivamente. Níveis elevados de umidade, mas não mofo, em casa têm sido associados a rinossinusite[42]. Tendências sazonais nas ocorrências de RSA foram relatadas. É claro que isso é esperado e é um conhecimento comum que não precisa ser elaborado em excesso, pois as infecções virais agudas são a causa mais comum de infecções do trato respiratório superior, incluindo rinossinusite aguda[43]. O que ficou claro é que os padrões climáticos são cada vez mais variáveis, o que afetará muitos dos fatores de risco identificados[21, 44].

Em um estudo de infecções do trato respiratório, Neumark e col. relataram variação sazonal na taxa de incidência de rinossinusite de 1999 a 2005, com aumento da incidência no primeiro trimestre de cada ano[45]. Para doenças respiratórias agudas de 2000 a 2003, van Gageldonk-Lafeber e col. relataram tendências sazonais semelhantes às de Neumark[15]. Comparado a julho a setembro, van Gageldonk-Lafeber e col. relataram que o risco relativo de adquirir uma doença respiratória aguda foi de 2,9 (IC95%: 2,8-3,0) em janeiro a março, 1,8 (IC95%: 1,7-1,9) em outubro a dezembro e 1,4 (IC95%: 1,3- 1.5) de abril a junho. Em uma auditoria de complicações da RSA, Babar-Craig e col. relataram que 69% dos pacientes foram internados nos meses de inverno de novembro a abril[12]. Padrões semelhantes foram relatados em exacerbações agudas de RSC[46] e infecções do trato respiratório superior[47]. As variações climáticas foram relatadas por induzir dor facial semelhante à RSA. Os ventos Chinook ou Föhn são eventos climáticos nos quais um vento quente e pressurizado em movimento rápido entra em um local específico. As mudanças de pressão que ocorrem durante o Chinook podem induzir dor facial semelhante à experimentada na dor da rinossinusite. Rudmik et al. relatam que, em comparação aos controles, a presença de concha bolhosa e de células esfeno etmoidais (célula de Onodi; p = 0,004) e maior tamanho do seio maxilar (direita, p = 0,015; esquerda, p = 0,002) estão associados a queixas de dor de cabeça de Chinook[47, 48]. No entanto, como o escore de Lund-Mackay (LM) foi maior no grupo controle, os autores concluem que é improvável que a RSC esteja associada à dor facial induzida pelo Chinook. A exposição ao ar poluído[49-51], irritantes utilizados na preparação de produtos farmacêuticos[52], durante a realização de fotocópia[53] e da fumaça do incêndio florestal[54] têm sido associados com um aumento da prevalência dos sintomas de RSA. De importância na sazonalidade da RSA é a presença de RSC que parece predispor à RSA, especialmente nos meses de inverno, enquanto a RSA foi mais comum naqueles sem RSC nos meses de primavera[55]. Este estudo também quantificou o efeito de história pregressa anterior de RSC em comparação com aqueles que tinham história prévia e atual de RSC, demonstrando um gradiente de incidência crescente também mostrado para não fumantes, ex (1,01) e atuais (1,53), a presença dos sintomas de asma, diagnóstico de febre do feno (1,36), enxaqueca (1,55), ansiedade (0,96-1,29), lesão sinusal (1,46-1,74), ser caucasiano (1,5) e sexo feminino (1,35). Resultados amplamente semelhantes foram encontrados em um estudo da Holanda[3]. Uma revisão da literatura por De Sario e col. descreveram como o papel das mudanças climáticas, poluição externa, temperatura, incêndios florestais e tempestades no deserto pode atuar sinergicamente para representar um desafio para aqueles que sofrem de doenças respiratórias[44].

4.3.2 Fatores anatômicos

Anormalidades na radiografia são frequentemente vistas na população saudável. Dois estudos recentes, um no Japão e um na Holanda, relataram radiografias em populações saudáveis e encontraram porcentagens significativas que podem ser mal interpretadas como anormalidades que apontam para RSA ou RSC. O estudo holandês mostrou alguma anormalidade (LM> 0) em 43% da população e 14% teve uma pontuação LM ≥ 4 apontando para RSA ou RSC[56]. O estudo japonês foi realizado em uma população de idosos e encontrou 17% de LM> 0 e 7,4% de LM≥ 4 respectivamente[57].

Foi sugerido que a variação anatômica tem maior probabilidade de ter significado causal em pacientes com RSAR[33, 58-60] com células infraorbitais e concha bolhosa mais frequentemente citados. Em um pequeno estudo retrospectivo sobre tomografia computadorizada em 36 pacientes com RSAR versus 42 controles, o escore LM foi de 2,25 no grupo RSAR, comparado a 1,27 nos controles, notadamente relacionado à presença de células infra- orbitais[58].

No entanto, a presença de uma variante anatômica não se correlacionou com o padrão de inflamação em um pequeno estudo retrospectivo [60]. A endoscopia e a TC foram realizadas com menos frequência do que na RSC, 9,2% nos três primeiros anos e 40% nos quatro primeiros anos, respectivamente [31]. Em conclusão, existem dados limitados que correlacionam fatores anatômicos com a RSA(recorrente). Anormalidades observadas na radiologia também são comuns em uma população saudável.

Foi sugerido que a variação anatômica tem maior probabilidade de ter significado causal em pacientes com RSAR

4.3.3 Infecções odontogênicas

Infecções odontogênicas ou infecções provenientes de dentes, causando sinusite maxilar aguda, foram relatadas na literatura. Bomeli e col. relataram que a fístula oroantral e a doença periodontal em uma raiz dentária saliente ou abscesso periapical foram significativamente identificadas como fontes de sinusite maxilar aguda [61]. Além disso, eles demonstraram que quanto maior a extensão da opacificação por secreção e o espessamento da mucosa, maior a probabilidade de uma fonte infecciosa dentária identificável. Em um estudo radiológico da tomografia computadorizada (TC) do seio maxilar em pacientes idosos dentados e desdentados, Mathew et al. relataram uma prevalência aumentada de espessamentos da mucosa (74,3 versus 25,6; p<0,05) e cistos mucosos (2,1% versus 0) em pacientes dentados em comparação aos controles desdentados, mas a maioria dessas anormalidades pode ser considerada crônica [62]. Uma análise retrospectiva recente da Finlândia sugere que cerca de 15% da RSA podem ser de natureza odontogênica [63].

Em pacientes com RSA (recorrente), fontes de infecções odontogênicas devem ser consideradas.

4.3.4 Alergia

O papel da alergia na RSA é objeto de muito debate com a literatura, apoiando e contestando um papel da alergia na predisposição para a RSA [64]. Schatz e col. relataram que as chances de desenvolver um episódio de RSA eram 4,4 vezes maiores em pacientes com rinite do que em controles saudáveis [65]. A maior dificuldade é a alta prevalência de cerca de 30%, dependendo da localização da alergia na população mundial (66-70). Em 1989, Savolainen relatou que 25% dos 224 pacientes com sinusite maxilar aguda tinham alergia, como verificado pelo questionário de alergia, testes cutâneos e citologias nasais, com outros 6,5% dos pacientes com provável alergia [71]. No entanto, na comparação daqueles com e sem alergia, não foram encontradas diferenças no número de episódios anteriores de RSA ou achados bacteriológicos e radiológicos sugerindo que a presença de alergia pode ser incidental. Em um estudo comparativo de controle de caso de pilotos da força aérea israelense, Ulanovski relatou que 33% dos pilotos com histórico de RA e 21% do grupo controle tiveram um ou mais episódios de RSA (p = 0,09) [72]. Em 2009, Pant e col. fez uma revisão de alergia em rinossinusite. De acordo com a literatura acima, eles concluíram que existem evidências insuficientes para confirmar a RA sazonal ou perene como fator predisponente significativo para a RSA [73]. Lin e col. relataram que crianças com atopia eram mais propensas a desenvolver RSA [74]. Eles relataram que crianças atópicas com RSA relataram sintomas significativamente mais intensos (incluindo tonturas, espirros, roncos, coceira ou ardência nos olhos, congestão ocular e lacrimejamento), além de níveis significativamente mais altos de ansiedade, dispneia, aperto no peito e fluxo inspiratório de pico nasal mais baixo do que crianças não atópicas com RSA. Um estudo mais recente em crianças demonstrou que, apesar de a RSA ser comum na população estudada, não houve diferença na incidência entre os sensibilizados ao pólen da grama e os não sensibilizados, mas o fator de risco mais comum foi uma infecção viral aguda [75]. Não temos conhecimento de estudos que avaliem o papel da alergia na RSAR. Em resumo, parece haver pouco suporte para apoiar a presença de rinite alérgica como fator de risco para o desenvolvimento de RSA.

Parece haver poucas evidências para definir rinite alérgica como fator de risco para o desenvolvimento de RSA.

4.3.5 Comprometimento ciliar

Alterações ciliares parece ser uma característica da rinossinusite viral e bacteriana [1]. Isso inclui a perda de células ciliadas e cílios, bem como a interrupção do fluxo mucociliar normal. Tabagismo e alergia têm sido implicados na interrupção da função dos cílios. De fato, o comprometimento da depuração mucociliar em pacientes com RA predispõe os pacientes à RSA[76]. O comprometimento ciliar também tem sido associado ao tabagismo. Estudos in vitro demonstraram que o condensado e o extrato de fumaça de cigarro prejudicam a ciliogênese de maneira dependente da dose [77]. Estudos clínicos também relataram que a exposição ao tabagismo passivo aumenta os níveis de metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9), uma gelatinase associada à modelagem de tecidos, que está significativamente aumentada nas secreções nasais de crianças [78] expostas ao tabagismo passivo. Como a produção aumentada de MMP-9 foi encontrada na resposta alérgica aguda no nariz e nos pulmões, as implicações para o envolvimento da MMP-9, função ciliar, resposta alérgica e tabagismo na RSA precisam ser exploradas.

4.3.6 Tabagismo

Existem pesquisas limitadas sobre o impacto do tabagismo na RSA. Usando dados da Pesquisa Nacional de Saúde dos EUA, de 1970, e depois de excluir famílias com crianças com doenças respiratórias crônicas, Bonham e Wilson relataram que crianças de famílias com um ou mais fumantes adultos tinham dias de atividade e incapacidade para dormir significativamente mais restritos do que crianças de famílias com adultos não fumantes[79]. Verificou-se que essa diferença se deve a crianças de fa-

mílias com fumantes ativos que apresentam mais episódios de doença respiratória aguda (incluindo RSA). Resultados significativos comparáveis foram encontrados quando famílias em que 45 cigarros ou mais eram consumidos por dia foram comparadas a famílias com adultos não fumantes. Os autores concluíram que o maior consumo de cigarro foi associado ao aumento da predisposição para doenças respiratórias agudas. Em um estudo de caracterização pediátrica de 76 pacientes com rinossinusite aguda com idades entre 4-18 anos, Eyigör e Başak relataram que 51,3% (39 pacientes) foram expostos ao fumo passivo e 2,6% (dois pacientes) eram fumantes ativos [80]. Com base em sua população, os autores concluíram que a exposição ao fumo primário ou passivo era fator predisponente para a RSA Em um estudo que caracterizou os sintomas respiratórios de trabalhadores postais adultos em Zagreb, Croácia, a prevalência de rinossinusite em fumantes ativos foi de 53,1% em comparação com 26,4% em não-fumantes, embora não houvesse informações disponíveis sobre se a rinossinusite era recorrente ou aguda ou crônica em natureza [81]. Demonstrou-se que o tabagismo ativo e passivo altera a flora bacteriana normal presente nos espaços nasofaríngeos, resultando na colonização de mais patógenos potenciais do que em não fumantes [82]. Após eliminação do tabagismo, a população microbiana demonstrou voltar ao encontrado em não fumantes [83]. O impacto dos programas de parada do tabagismo na incidência e prevalência de RSA é desconhecido. Estudos in vitro e in vivo demonstraram recentemente aumento da produção de MMP-9 em crianças expostas a tabagismo passivo [78] e aumento da ativação do complemento em células epiteliais respiratórias humanas e camundongos expostos ao extrato de fumaça de cigarro [84]. O aumento da produção de MMP-9 ou a ativação do complemento devido à exposição à fumaça do cigarro predispõe à RSA é desconhecido e requer investigação adicional. Estudos mais recentes confirmam o impacto negativo do tabagismo [55].

O tabagismo ativo e passivo predispõe a RSA(R)

4.3.7 Refluxo laringofaríngeo

Pouco se sabe sobre a associação de RSA e refluxo laringofaríngeo. Conforme revisado por Pacheco-Galván e col., Estudos epidemiológicos realizados entre 1997 e 2006 mostraram associações significativas entre doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e rinossinusite [85]. No entanto, em uma revisão sistemática recente, Flook e Kumar mostraram apenas uma fraca associação entre refluxo ácido, sintomas nasais e RSA[86]. O papel do refluxo na RSA permanece incerto [87].

4.3.8 Ansiedade e depressão

Má saúde mental ou ansiedade e depressão têm sido significativamente associadas à RSA. Em um estudo com 47.202 estudantes universitários de 18 a 24 anos, Adams e cols. relataram que a prevalência de doenças infecciosas agudas, incluindo bronquite, infecção no ouvido, rinossinusite e infecção por estreptococo, variou de 8% a 29%, enquanto a prevalência de ansiedade e depressão variou de 12% a 20%, respectivamente[88]. É importante reconhecer o fator confundidor do tabagismo, pois o fumo contribui para a RSA, mas também para a ansiedade/depressão. Aqueles que param de fumar demonstram uma melhora no humor e na qualidade de vida com níveis reduzidos de ansiedade e depressão [89].

4.3.9 Doença crônica concomitante

A doença crônica concomitante (bronquite, asma, doença cardiovascular, diabetes mellitus ou câncer maligno) em crianças tem sido associada a um risco aumentado de desenvolver RSA secundária à influenza. Loughlin e cols. relataram que a taxa de incidência geral de desenvolver RSA após influenza variou de 0,9 a 1,3 em crianças de 0 a 14 anos. Embora a incidência de RSA subsequente à influenza em crianças saudáveis de 5 a 14 anos tenha sido de 1,2 (IC95%: 0,9 - 1,5), isso aumentou para 3,1 (95% IC: 1,5 - 5,8) em crianças com doença crônica (razão da taxa: 2,7 (IC95%: 1,5 - 5,4).Aumento do monitoramento de crianças com doença crônica que desenvolvem influenza talvez seja necessário [90].

4.3.10 Conclusão

Fatores predisponentes para RSA raramente são avaliados. Há uma certa indicação de que anormalidades anatômicas podem predispor para RSAR. O tabagismo ativo e passivo predispõe à RSA e há alguma indicação de que a doença crônica concomitante possa aumentar a chance de contrair a RSA após uma infecção por influenza. Outros fatores em potencial, como alergia e DRGE, parecem não predispor à RSA

4.4 Fisiopatologia da RSA

A RSA pode ser dividida em rinossinusite aguda viral, rinossinusite pós-viral e rinossinusite aguda bacteriana. A RSAB é frequentemente precedida por uma rinossinusite viral leve ou resfriado comum [91]. Além da tensão e virulência de vírus individuais, a gravidade e a patogênese da RSA são altamente dependentes dos fatores do hospedeiro ou condições predisponentes, como idade, parâmetros de defesa do hospedeiro ou deficiência imunológica, infecção ou imunização prévia, infecção prévia da mucosa causada por exposição a alérgenos, patógenos ou outros fatores de risco ambiental e deformidade anatômica do nariz e seios. A patogênese e fisiopatologia da RS são incompletas. Isso se deve principalmente à falta de estudos clínicos e laboratoriais prospectivos em pacientes sendo realizados durante o ciclo natural da RSA. Na literatura, a maioria dos estudos relatados foi realizada com voluntários humanos, estudo in vitro de tecidos ou linhas celulares humanas e animais experimentais. Esses resultados ainda não foram validados em pacientes humanos com infecção viral e RSA naturalmente adquiridos.

A RSA pode teoricamente ser dividida em rinossinusite viral (resfriado comum) e rinossinusite pós-viral. Um pequeno subgrupo de RSA é causado por bactérias (RSAB). A patogênese e os mecanismos inflamatórios da infecção viral e pós-viral e a RSAB (se ocorrer) podem se sobrepor consideravelmente, assim como sua apresentação clínica.

A RSA pode teoricamente ser dividida em viral (resfriado comum), rinossinusite pós-viral e um pequeno subgrupo de rinossinusite aguda bacteriana.

4.4.1 Rinossinusite viral

Rinossinusite viral (ou resfriado comum) é, por definição, uma rinite aguda induzida por vírus respiratórios, como rinovírus (RV), vírus sincicial respiratório (VSR), vírus influenza VIF), coronavírus (CorV), vírus parainfluenza (VPI), adenovírus (AdeV) e enterovírus (EV) [35, 91, 92]. O RV e o CorV são os vírus mais comuns isolados da RSA do adulto, respondendo por aproximadamente 50% do diagnóstico viral da RSA [93]. Nas crianças, existe uma variedade maior de vírus responsáveis, ou seja, além dos rinovírus e coronavírus, também se pode esperar encontrarVSR, vírus parainfluenza e adenovírus. Geograficamente, também existem outros vírus isolados de pacientes com RSA, por exemplo, o bocavírus humano é freqüentemente isolado de casos de RSA[94]. Com o novo desenvolvimento de técnicas de detecção e rastreamento viral mais sensíveis e de alto rendimento, vários vírus podem ser detectados. No entanto, é relativamente difícil identificar os principais vírus que causam ou exacerbam a RSA na prática clínica.

RSA pós-viral e RSAB são frequentemente precedidos por rinossinusite aguda viral ou resfriado comum.

4.4.1.1 Epitélio nasal

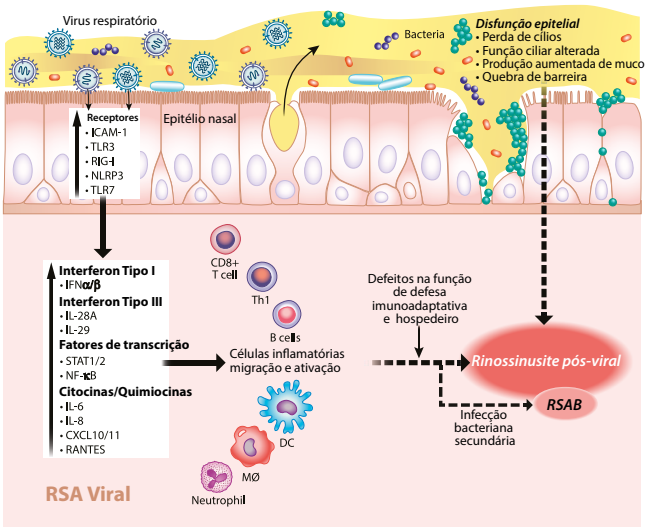
Receptores

O epitélio nasal é o principal portal de entrada para vírus respiratórios e alvo imediato de replicação viral nas vias aéreas (95-98). É também um componente ativo das respostas iniciais do hospedeiro contra a infecção viral. As células epiteliais nasais expressam vários receptores que reconhecem vírus específicos, como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) [99, 100], Receptor do tipo Toll 3 (TLR3) [101], ácido siálico ligado a 2,3 (α-2,3-SA) / α-2,6-SA contendo receptor [102], gene 1 induzível pelo ácido retinóico (RIG-1, também conhecido como DDX58) [101, 103] e MDA4 (também conhecido como IFIHI) [103]. Após a infecção, o vírus entra por endocitose mediada por receptor, seguida pela expressão e replicação do genoma viral poucas horas após infecção [99, 104, 105] (Figura 4.4.1.).

O epitélio nasal é a principal porta de entrada para vírus respiratórios e alvo imediato de replicação viral nas vias aéreas. Serve como uma barreira mecânica para proteger contra fatores ambientais, microorganismos e toxinas, mas também participa de respostas imunes inatas e adaptativas.

A infecção por RV pode regular positivamente a expressão de ICAM-1 via IL-1β e mecanismos dependentes de fator nuclear (NF) -κB, aumentando diretamente a infectividade e promovendo a infiltração inflamatória de células [100, 106, 107]. No epitélio do pólipo nasal, a expressão mais alta de α-2,3-SA e α-2,6-SA

Figura 4.4.1. O epitélio nasal é a principal porta de entrada para vírus respiratórios, bem como um componente ativo das respostas iniciais do hospedeiro contra a infecção viral. A cascata de inflamação iniciada pelas células epiteliais nasais levará a danos pelas células infiltrantes, causando edema, ingurgitamento, extravasamento de fluidos, produção de muco e obstrução sinusal no processo, levando eventualmente a RSA pós-viral ou mesmo RSAB.



levará à entrada de mais infecção por vírus influenza aviária e sazonal do que a mucosa nasal normal [108]. Na cultura in vitro de células nasais, traqueais e brônquicas diferenciadas, os receptores α -2,3-SA e α-2,6-SA foram localizados em células ciliadas e não ciliadas, respectivamente [109]. Portanto, o vírus influenza provavelmente atinge células não ciliadas no nariz, pois o receptor α-2,6-SA é expresso no nariz e na traqueia [110].

Respostas imunes

O epitélio nasal não apenas serve como barreira mecânica para proteger de fatores ambientais, microorganismos e toxinas, mas também participa de respostas imunes inatas (inespecíficas) e adaptativas. A superfície das vias aéreas pseudoestratificadas e o epitélio podem ser danificados em diferentes graus, dependendo do tipo de vírus e também pode se regenerar para restaurar suas funções de defesa. Portanto, as interações entre o epitélio nasal e os patógenos invasores desempenham papéis fundamentais no progresso da doença e nas respostas imunes subsequentes contra o vírus, contribuindo para sobrecarregar a doença e combater a infecção do epitélio nasal.

Muitos estudos indicam que o epitélio nasal desencadeia ativamente respostas imunes inatas e também modula a imunidade adaptativa contra esses vírus [95, 96, 111]. As assinaturas transcriptômicas específicas do epitélio nasal podem influenciar significativamente as respostas imunes (downstream) e a homeostase que definem a patologia da infecção e complicações respiratórias[97, 112-114]. Além disso, os vírus respiratórios também estão im-

plicados para romper os cílios e a integridade da junção (tight junction) nas células epiteliais das vias aéreas através da modulação de ZO-1, claudina-1 e occludina na barreira epitelial das vias aéreas [115-117].

As células epiteliais nasais provocam seu próprio repertório de respostas imunes e impedem ativamente que patógenos danifiquem as vias aéreas [111, 118]. Na infecção, eles não apenas liberam surfactantes antimicrobianos e muco para retardar a transmissão de patógenos nas vias aéreas [114, 119], mas também expressam e secretam várias citocinas e quimiocinas para direcionar respostas imunológicas contra patógenos invasores nas vias aéreas [120, 121]. Em um estudo in vitro, a infecção pelo H3N2 (Aichi/7) das células epiteliais nasais primárias humanas mostrou: 1) dinâmica de replicação viral altamente eficiente, iniciando tão cedo quanto quatro horas após a infecção (hpi--horas pós infecção); 2) regulação positiva de quatro principais receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs) RIG-I, N LRP3, TLR3 e TLR7; 3) IFN-α2, IFN-β, IL-28A e IL-29 exponencialmente elevados (8 a 72 hpi) nos níveis de mRNA intracelular e de proteína secretada; 4) uma produção e liberação rápidas de quimiocinas IP-10, CXCL11 e RANTES e marcadores de inflamassomas, incluindo os marcadores IL-1a, IL1β, IL-6, IL-8, TNFα e TGFβ após 24-72 hpi; 5) índices de dano celular e morte mostraram um declínio constante na viabilidade, integridade e taxa de sobrevivência de 16 a 72 hpi. Esses achados demonstraram quantitativamente relação vírus-hospedeiro, capacidade de transmissão de íons e virulência dos vírus respiratórios nas vias aéreas superiores [111].

Assinaturas transcriptômicas

As alterações transcriptômicas das células epiteliais nasais infectadas revelaram regulação diferencial de 11 alvos (CD38, HERC5, HERC6, IFI6, IFIH1, LGALS3B P, LY6E, MX1, PARP12, RTP4, ZBP1), criando assinaturas específicas para influenza[122]. Portanto, essas principais assinaturas transcriptômicas durante a gripe são iniciadas no nariz, ressaltando a potencial aplicação de respostas epiteliais nasais em diagnósticos moleculares e sensíveis para melhorar a detecção da gripe [98]. Além disso, estudos recentes destacaram a forte expressão do interferon lambda (IFN-λ, incluindo IL-28A e IL29) como um fator importante para limitar a disseminação viral da influenza e potencialmente outros vírus [97, 98, 111, 123]. Por outro lado, enquanto outros vírus expressam assinaturas transcriptômicas altamente semelhantes, exercendo efeitos antivirais, a magnitude e o tempo de resposta das assinaturas podem diferir entre infecções virais. Por exemplo, os rinovírus tendem a expressar assinaturas muito mais fracas em comparação com a infecção por influenza [97]; e infecções como o VSR tendem a provocar uma resposta sustentada após a infecção em comparação com outros vírus [124]. Portanto, estudos para diferenciar o mecanismo patogênico de diferentes vírus respiratórios são fundamentais para entender seus sintomas diferenciais e gravidade na RSA, destacando ainda mais a necessidade de detecção viral para o manejo dos sintomas da RSA.

Motilidade ciliar

Em um estudo inicial, observou-se um comprometimento significativo e prolongado (até 32 dias) das funções de depuração mucociliar nasal, como uma queda no número de células ciliadas e uma alteração moderada e duradoura na frequência de batimento e na sincronia intracelular em pacientes com resfriado comum[125]. Estudos mais recentes confirmaram ainda que a ciliogênese comprometida era proeminente após infecções virais [126] e de forma consistente conduz à perda dos cílios e anormalidades ultra-estruturais de células ciliadas (isto é, formação de bolhas citoplasmáticas, mitocôndrias inchadas)[97, 111, 127, 128]. Estudos in vitro de modelos de células epiteliais nasais humanas demonstraram que a regulação negativa do marcador de ciliogênese Foxj1 e a regulação positiva do marcador de células caliciformes Mucin5AC indicaram a função mucociliar alterada devido à infecção pelo RV (clone RV 16) [97]. Em outro estudo, o VSR infectou preferencialmente as células ciliadas no epitélio nasal primário humano. Uma porção das proteínas do VSR (F e G) foi traficada para os cílios entre 24 e 48 horas após a infecção, seguida de uma perda extensiva de cílios aos cinco dias após a infecção [129]. Para a gripe, a infecção foi seguida pela morte celular apoptótica e necrótica, causando a perda de epitélio, incluindo células ciliadas, afetando a função ciliar [111].

Células caliciformes

O revestimento mucoso da cavidade nasal é revestido por uma camada de muco com 10 a 15 µm de espessura. O muco é fornecido por células caliciformes no epitélio e glândulas seromucosas da submucosa. As secreções sinusais são uma mistura de glicoproteínas, outros produtos glandulares e proteínas plasmáticas. As secreções são ricas em lisozima, lactoferrina, albumina, inibidores da leucoprotease secretora e mucoproteínas[130]. Em um cenário ideal, imediatamente após a infecção viral, é provocada uma resposta imune oportuna, culminando na eliminação viral precoce, com danos mínimos ao hospedeiro. No entanto, a cascata de inflamação iniciada pelas células epiteliais normalmente leva a danos pelas células infiltrantes, causando edema, ingurgitamento, extravasamento de secreção, produção de muco e obstrução sinusal, levando a RSA ou RSA exacerbada. Tem sido relatado que os sintomas do resfriado comum podem resultar da liberação de mediadores inflamatórios, como bradicinina e atividade da TAME-esterase (mas não histamina), na mucosa nasal e nas secreções [132]. Há uma entrada luminal no plasma, incluindo grandes proteínas de ligação, como fibrinogênio e α2-macroglobulina, que podem se ligar e transportar uma variedade de citocinas, tanto na rinite resfriada quanto na rinite alérgica [133]. Além disso, foi demonstrado que a infecção por rinovírus induz a hipersecreção de muco, o que pode contribuir para o progresso da rinorreia aquosa para a secreção mucoide durante o resfriado comum [134]. A interação viral com células caliciformes também pode contribuir para sintomas e agravamento da RSA. Por exemplo, a produção de MUC5AC a partir de células caliciformes aumentou após a infecção por

RV e VSR [97, 135], enquanto verificou-se que o MUC5B aumentava após a infecção por metapneumovírus humano (hMPV) nas linhas celulares epiteliais [136]. Com o vírus influenza, as células caliciformes produzem iscas de glicoproteínas ricas em ácido siálico na camada de muco para impedir a ligação da influenza às células epiteliais [137, 138]. No entanto, o vírus contorna a camada de muco rica em ácido siálico através da clivagem dos ácidos siálicos mediada por neuraminidase [138]. Essa interação também contribui para o agravamento bacteriano secundário da RSA com ácido siálico clivado, servindo como fonte adicional de nutrientes para bactérias como *S. pneumoniae* [139]. Portanto, o papel das células caliciformes na patogênese da RSA é complexo e multifacetado, exigindo estudos controlados com modelos apropriados para estabelecer seus papéis com diferentes vírus.

Outros fatores

Outros fatores, como fatores químicos solúveis, parentes, óxido nítrico, estimulação nervosa e neuromediadores, podem desempenhar papéis importantes na fisiopatologia ou patogênese da rinossinusite viral, que foram revisados anteriormente no EPOS 2012 [91]. Além disso, mucinas amarradas à membrana (incluindo M UC1, MUC3A, MUC3B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC15, MUC16, MUC17, MUC20 e MUC21) que são expressos pelo epitélio da mucosa, diferentemente das mucinas secretadas expressas pelas células caliciformes, também podem desempenhar um papel na ARS viral [140, 141]. Por exemplo, o MUC1 tem sido implicado na infecção por influenza e suas subsequentes respostas inflamatórias[142, 143]; enquanto MUC4 e MUC16 também podem desempenhar um papel na formação de uma barreira protetora contra patógenos invasores [141].

4.4.2 Rinossinusite pós-viral

No EPOS 2012, o termo 'RSA pós-viral' foi recomendado para expressar o fenômeno de aumento dos sintomas após 5 dias ou sintomas persistentes após 10 dias com duração inferior a 12 semanas [91]. Não é um indicador do desenvolvimento de infecção bacteriana, pois apenas uma pequena porcentagem dos pacientes com RSA terá RSAB.

A fisiopatologia e os mecanismos patogênicos da rinossinusite pós-viral permanecem incertos. A infecção viral do nariz e dos seios induz várias alterações, que incluem a infiltração e a ativação de várias células inflamatórias na mucosa nasossinusal e defeitos nas funções hospedeiras e de defesa imunológica adaptativa, além de aumentar o risco de superinfecção bacteriana. Portanto, na maioria dos pacientes, esse é um prazo para a recuperação de um único episódio de RSA para concluir a resolução.

A rinossinusite pós-viral não é um indicador do desenvolvimento de infecção bacteriana, pois apenas uma pequena porcentagem dos pacientes com RSA terá RSAB

4.4.3 Rinossinusite aguda bacteriana

A rinossinusite aguda bacteriana (RSAB) é uma complicação incomum de infecções virais do trato respiratório superior que podem causar danos às mucosas e superinfecção bacteriana. Danos ou interrupção da função mucociliar devido a infecção viral é provavelmente uma das principais causas de infecção bacteriana super ou secundária. As infecções bacterianas e fúngicas são normalmente acompanhadas por infecções virais, como observado no resfriado comum (infecção pelo RV) e rinossinusite recorrente ou crônica [144-146]. *Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis* são as bactérias mais freqüentes na rinossinusite[146]. A infecção por RV-1b pode promover a internalização do *Staphylococcus aureus* em pneumócitos cultivados não totalmente permissivos, com um mecanismo que envolve a liberação induzida por vírus de IL-6 e IL-8 e a superexpressão de ICAM-1 [145]. A infecção por RV também promove a expressão de moléculas de adesão celular e a adesão bacteriana às células epiteliais respiratórias humanas primárias [147-149]. Além disso, nas células epiteliais nasais (NECs) infectadas por VD da nasofaringe, a expressão de TNF-α foi aumentada pela infecção por Aspergillus [150]. A infecção viral da mucosa nasal pode desencadear uma cascata inflamatória que se acredita ser responsável pelos sintomas do resfriado, mas também formar a base da defesa imunológica. O processo de eliminação do vírus gera células epiteliais e infiltrativas mortas que contribuem para a patologia daRSA. Tais alterações transcriptômicas específicas do epitélio nasal podem influenciar significativamente as respostas imunes a jusante e a homeostase que definem a patologia da infecção e complicações respiratórias [97, 98, 112, 114]. Também cria um ambiente adequado para infecções bacterianas secundárias (como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*), representando outro fator que exacerba os sintomas da RSA iniciados por uma infecção viral[95, 139, 151, 152].

A infecção viral da mucosa nasal pode desencadear uma cascata inflamatória considerada responsável pelos sintomas do resfriado, mas também formando a base da defesa imunológica.

Tem sido sugerido que a infecção respiratória viral induz a produção de interferon do tipo I (IFNs), inibindo tanto o recrutamento de neutrófilos e macrófagos circulantes para o pulmão após a provocação bacteriano e a diferenciação células T helper 17 antibacteriana (TH17) a partir de Células T primitivas ou outros tipos de células auxiliares T (TH) (como células TH1 e TH2). Isso então potencializa a suscetibilidade do hospedeiro à infecção bacteriana secundária [95, 153]. A produção de interleucina-10 (IL-10) por células T efetoras específicas do vírus influenza pode inibir a capacidade de células imunes inatas, em particular macrófagos, de matar bactérias. Finalmente, a interação direta e/ou a infecção de células imunes inatas - como macrófagos, neutrófilos e células natural killer (NK) - com o vírus influenza suprime a capacidade dessas células de absorver e matar bactérias [95].

A infecção por *S. pneumoniae* é comumente associada ao agravamento de infecções virais [154]. Estudos demonstraram que a infecção por influenza altera a expressão gênica de *Streptococcus pneumoniae*, promovendo a dispersão de biofilmes na mucosa nasal [154, 155]. Como os vírus respiratórios induzem um repertório antiviral semelhante no epitélio nasal, esses vírus podem causar uma dispersão semelhante de *S. pneumoniae* na mucosa das vias aéreas.

4.4.4 Mecanismo de defesa do hospedeiro

A resposta imune antiviral envolve componentes inatos e específicos e requer ações coordenadas de muitos tipos diferentes de células, incluindo neutrófilos, macrófagos, eosinófilos, células dendríticas, células epiteliais, mastócitos, células natural killer (NK) e linfócitos B e T. A coordenação dessa resposta envolve inúmeras citocinas e quimiocinas.

Especula-se frequentemente que a resposta do T-helper 1 (Th1) é iniciada a partir da resposta imune epitelial inata por meio de receptores tipo toll 3, 7 e 9 (TLR 3, TLR7 e TLR9) devido à infecção pelo vírus [111, 156]. Dependendo do tipo de vírus, as moléculas de detecção de patógenos ativam a produção e secreção de fator nuclear-κB (NF-κB), interferon-β (IFN-β), fator de necrose tumoral-α (TNFα) e interleucinas-1β, 6 e 8 (IL-1β, IL-6 e IL-8), que são potentes indutores ou recrutadores de neutrófilos e macrófagos [92, 95]. A ação inicial dos neutrófilos contra células infectadas por vírus geralmente contribui para os primeiros sintomas de uma infecção aguda por vírus respiratório. Depois disso, a secreção adicional de TNFα e interferon-γ (IFN-γ) aumenta o recrutamento de células Th1 e células T citotóxicas, levando à eliminação dos patógenos virais e células infectadas por vírus. A produção de IFNγ pelas células T efetoras específicas do vírus influenza diminui a expressão do receptor de macrófagos com estrutura colágena (MARCO) pelos macrófagos alveolares e inibe a ingestão de bactérias por essas células. Sabe-se que, através da secreção de IFNs do tipo I (IFN-α / β), a primeira linha de defesa imune inata nas células infectadas, as células vizinhas não infectadas seriam alertadas para acionar seus mecanismos antivirais. O IFN-β está envolvido na regulação positiva de proteínas antivirais, indução de apoptose para inibir a replicação viral e remoção de células infectadas nas vias aéreas normais após infecção por RV [157]. Além disso, os IFNs do tipo III (IL-28A e IL-29) demonstram ser fortemente responsivos à infecção pelo H3N2, particularmente suas respostas foram encontradas precocemente com 4 hpi e atingiram o pico entre 24 e 48 hpi [111]. Portanto, é importante observar as respostas antivirais mostradas pelos IFNs onde poderemos avaliar as diferenças de patogênese viral no epitélio nasal.

As células epiteliais primitivas evocam uma resposta inflamatória adequada do tipo 1 contra vírus invasores, especialmente no contexto da influenza [111]. Além disso, as células nasais podem iniciar conversas cruzadas entre imunidade inata e adaptativa através da forte produção de citocinas ativadoras do sistema imunológico e quimioquinas adaptativas. Um estudo recente mostrou que a infecção por H3N2 do epitélio nasal estava associada a aumento significativo de interferons (IFN-α, IFN-γ, IL-29), citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, BDNF, IL-3) e vírus quimiocinas associadas (IP-10, MCP-3, I-TAC, MIG), detectáveis tão cedo quanto 24 horas após a infecção (158). Isso se traduz na ativação rápida de monócitos, células NK e células T inatas (células MAIT e γδ), evidente com a regulação positiva de CD38 + e/ou CD69 + [158]. Portanto, uma compreensão do tipo predominante e dos mecanismos subjacentes da inflamação da mucosa desencadeada por infecções virais comuns nos permitirá identificar alvos para um melhor manejo das doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas. Também existem funções desregulamentadas críticas no epitélio nasal relacionadas a múltiplas respostas metabólicas e de danos ao DNA contra influenza que não são observadas em amostras de sangue ou soro [98, 159-163]. Tais reduções na função metabólica e metabólitos relacionados no local primário de infecção por influenza podem ser uma área interessante para futuras investigações, para entender suas relações com a replicação viral e as funções imunológicas. Além disso, essas alterações nas vias metabólicas e homeostáticas são exclusivas do epitélio nasal.

Pontos-chave | Novidades desde o EPOS 2012

Desde o EPOS 2012, houve um aumento nos dados experimentais que sustentam o fato de que o epitélio nasal é o principal portal de entrada para vírus respiratórios, além de um componente ativo das respostas iniciais do hospedeiro contra a infecção viral. A cascata de inflamação iniciada pelas células epiteliais nasais levará a danos pelas células infiltrantes, causando edema, ingurgitamento, extravasamento de fluidos, produção de muco e obstrução sinusal no processo, levando eventualmente a RSA pós-viral ou mesmo a RSBA.

4.5 Diagnóstico e diagnóstico diferencial de RSA em adultos e crianças

4.5.1 Atualização do EPOS 2012

Embora o diagnóstico e o diagnóstico diferencial da RSA não tenham mudado substancialmente, há mais evidências sobre a prevalência de sintomas e o valor preditivo de sintomas individuais e combinados no diagnóstico de rinossinusite aguda (bacteriana). Esta atualização reflete essas novas informações.

A RSA pós-viral é uma condição comum na comunidade, geralmente após ITR viral.

4.5.2 Introdução

A RSA é uma condição comum e geralmente é autolimitada. Muitos pacientes se automedicam ou usam remédios sem re-

ceita, portanto, não procuram atendimento médico ou fazem um diagnóstico formal. Quando os médicos são procurados, a maioria dos pacientes consulta um médico clinico geral, embora em alguns sistemas de saúde possam acessar diretamente serviços especializados. Embora tenham sido feitos esforços educacionais para familiarizar os médicos generalistas (MGs) com os conceitos de rinossinusite e os critérios de diagnóstico para o diagnóstico de RSA[164], a 'sinusite' é comumente usada como etiqueta diagnóstica, e isso é frequentemente considerado por MGs, como condição bacteriana aguda, e não inflamatória [165], os antibióticos são extensivamente prescritos [166, 167]. A disseminação do EP3OS [1] e outras diretrizes recentes [168, 169] enfatizando a natureza inflamatória da RSA e fornecendo padronização de critérios de diagnóstico e uso de investigações levou a um diagnóstico e gerenciamento mais racional em alguns [167, 170], mas nem todas as configurações [171, 172]. Além de mal-entendidos sobre a natureza inflamatória da RSA [171], a preocupação com o risco de complicações sépticas por doença bacteriana não tratada pode ser um fator do alto uso contínuo de antibióticos na RSA. Evidências observacionais indicam, no entanto, que complicações são raras [13, 173] geralmente se manifestam no início da doença com sintomas graves [174, 175] e que o tratamento com antibiótico da RSA na prática geral não impede complicações [12, 13].

Evidências observacionais indicam que o tratamento com antibiótico da RSA na prática geral não evita complicações.

As diretrizes concordam que, em casos simples, a RSA é diagnosticada com base em critérios clínicos e não são necessárias investigações complementares [168]. Em grupos de pacientes específicos e naqueles com sintomas graves ou atípicos, podem ser necessários procedimentos diagnósticos adicionais, conforme discutido abaixo. A RSA é frequentemente um evento clínico isolado e uma condição autolimitada, embora possa ser recorrente em alguns casos.

4.5.3 Diagnóstico clínico na atenção primária

A RSA é diagnosticada pelo início agudo de sintomas típicos que incluem obstrução nasal, secreção, dor ou pressão facial e redução do olfato.

No cenário da atenção primária (e para pesquisa epidemiológica), a RSA é definida pela sintomatologia sem exame otorrinolaringológico ou imagem detalhada. A RSA é definida pela presença de sintomas relevantes por até 12 semanas (consulte o Capítulo 2).
A RSA é subdividida em 'rinossinusite aguda viral ' (sinônimo de 'resfriado comum'), na qual a duração dos sintomas é inferior a 10 dias, geralmente uma condição autolimitada que frequentemente não leva o paciente aos médicos '', rinossinusite pós-viral ', definida por um aumento dos sintomas após cinco dias ou persistência além de 10 dias [176] e 'rinossinusite aguda bacteriana' definida por pelo menos três sintomas/sinais - muco alterado, dor local intensa, febre> 38', aumento da PCR/VHS, dupla piora

4.5.3.1 Avaliação dos sintomas da RSA

A maioria das infecções virais agudas por ITRS é autolimitada, portanto a RSA pós-viral não deve ser diagnosticada antes de 10 dias de duração dos sintomas, a menos que haja piora evidente dos sintomas após cinco dias.

A avaliação subjetiva da RSA em adultos é baseada na presença e gravidade dos sintomas.

- Obstrução nasal ou congestão nasal
- Secreção nasal ou gotejamento pós-nasal, geralmente mucopurulento
- Dor ou pressão facial, dor de cabeça e
- Diminuição / perda de olfato

Além desses sintomas locais, podem ocorrer sintomas distantes e sistêmicos. Os sintomas associados são irritação faríngea, laríngea e traqueal, causando dor de garganta, disfonia e tosse, e sintomas gerais como sonolência, mal-estar e febre. Há pouca evidência confiável da frequência relativa de diferentes sintomas na RSA na prática comunitária. Variações individuais desses padrões gerais de sintomas são muitas [177-181]. Apenas uma pequena proporção de pacientes com rinossinusite purulenta, sem doença torácica coexistente, reclama de tosse [178]. Em pacientes com suspeita de infecção, as dores faciais ou dentárias (especialmente se unilaterais) foram preditores de sinusite maxilar aguda, quando validadas por aspiração antral maxilar [178] ou radiografias do seio paranasal [179]. Os sintomas da RSA ocorrem abruptamente sem histórico de sintomas recentes nasais ou sinusais. Uma história de agravamento repentino dos sintomas pré-existentes sugere uma exacerbação aguda de rinossinusite crônica, que deve ser diagnosticada por critérios semelhantes e tratada de maneira semelhante à RSA. Em crianças, a rinossinusite aguda é definida como um início súbito de dois ou mais dos seguintes sintomas: bloqueio/obstrução/congestão nasal ou secreção alterada ou tosse (diurna e noturna) por <12 semanas.
A avaliação subjetiva deve levar em consideração a gravidade e a duração dos sintomas (veja acima). O método recomendado para avaliar a gravidade dos sintomas é o uso de uma escala analógica visual (EVA) registrada pelo paciente em uma linha de 10 cm, com pontuação mensurável de 1 a 10. Estão disponíveis perguntas específicas sobre doenças que medem a qualidade de vida [182, 183], mas não são comumente usadas na prática clínica; um bom clínico avaliará informalmente o impacto da RSA no paciente como parte de uma avaliação clínica completa. O EVA pode ser usado para avaliar a gravidade geral e individual dos sintomas (veja abaixo) ou pode-se pedir aos pacientes que classifiquem seus sintomas como ausentes, leves, moderados ou graves.

A purulência da secreção nasal relatada pelo paciente tem sido recomendada como critério diagnóstico para rinossinusite bacteriana aguda [169] e é considerada pelos clínicos gerais como fator que indica a necessidade de antibióticos [167]. Entretanto, a razão de verossimilhança positiva para secreção nasal (purulenta) como sintoma (LR + 1,3) e no exame físico,(LR + 0,88) não supõe a utilização de secreção purulenta como identificador de origem bacteriana [184].
A dor facial ou dentária, especialmente quando unilateral, foi considerada um preditor de sinusite maxilar aguda. A secreção sinusal retida em pacientes com suspeita de infecção bacteriana pode ser confirmada por aspiração antral [178] ou radiografias do seio paranasal [179]. A dor na flexão para frente e a dor de dente no maxilar superior, principalmente quando unilaterais, são frequentemente interpretadas pelos clínicos gerais como indicativos de doença mais grave e da necessidade de antibióticos [167], embora com evidências limitadas. A presença de dor de dente na mandíbula superior tem uma razão de probabilidade positiva para a presença de rinossinusite bacteriana aguda de 2,0, que classifica esse sintoma como um dos maiores preditores [184].

A infecção bacteriana pode ocorrer na RSA, mas na maioria dos casos os antibióticos têm pouco efeito no curso da doença.

4.5.3.2 Regras clínicas para a previsão de doenças bacterianas

Vários estudos tentaram fornecer aos médicos combinações de sintomas e sinais que predizem doenças mais graves, particularmente uma infecção bacteriana e a probabilidade de uma resposta aos antibióticos. Uma metanálise recente tentou combinar todos esses estudos[184]. No entanto, em tal metanálise, é muito importante que a previsão escolha a população certa (pacientes de cuidados primários com pelo menos 10 dias de sintomas ou aumento de sintomas após cinco dias em que o médico sentiu necessidade de antibióticos) e o padrão ouro correto. O grupo EPOS, em 2007, decidiu basear seus conselhos no estudo de Lindbaek [186], que escolheu o nível hidro aéreo ou a opacificação total na tomografia computadorizada como padrão-ouro em uma população de pacientes de cuidados primários nos quais o médico suspeitava que a RSA requer antibióticos. Não acreditamos que anormalidades na tomografia computadorizada em geral ou anormalidades na radiografia ou na ultrassonografia sinusal sejam bons padrões ouro, nem consideramos os pacientes encaminhados para punção antral ao otorrinolaringologista a população ideal. Por esse motivo, decidimos seguir as sugestões feitas nas versões anteriores do EPOS: pelo menos três dos cinco sintomas: secreção alterada, dor local intensa, febre, VHS/PCR elevada. Concordamos que é necessário um estudo para determinar os melhores preditores clínicos em uma população cuidadosamente selecionada.

4.5.3.3 Exame clínico

Rinoscopia anterior

Embora a rinoscopia anterior por si só seja uma investigação muito limitada, ela deve ser realizada no contexto da atenção primária como parte da avaliação clínica de suspeita de RSA, pois pode revelar achados de apoio, como inflamação nasal, edema da mucosa e secreção nasal purulenta, e às vezes pode revelar achados previamente insuspeitados, como pólipos ou anormalidades anatômicas.

Temperatura

A presença de febre> 38° C indica a presença de uma doença mais grave e a possível necessidade de tratamento mais ativo, particularmente em conjunto com sintomas mais graves. Uma febre> 38° C está significativamente associada à presença de uma cultura bacteriológica positiva, predominantemente *S. pneumoniae* e H. influenzae, obtida por aspiração ou lavagem sinusal [185].

Inspeção e palpação de seios

A rinossinusite aguda não leva a inchaço ou hiperemia da área maxilofacial, a menos que haja uma origem dentária quando a razão de chances diagnóstica é de 0,97. Os dados sobre a sensibilidade local são inconclusivos [184].

Endoscopia nasal

Geralmente, a endoscopia nasal não está disponível em serviços de cuidados primários e não é necessária no diagnóstico clínico da RSA nessas circunstâncias.

Proteína C reativa (PCR)

O PCR é um biomarcador hematológico (disponível como kits de teste de ensaio rápido) e está aumentado em infecção bacteriana. Seu uso tem sido preconizado na infecção do trato respiratório[186] como um auxílio para detectar a infecção bacteriana e, assim, limitar o uso desnecessário de antibióticos. Uma PCR baixa ou normal pode identificar pacientes com baixa probabilidade de infecção bacteriana e que dificilmente precisarão ou se beneficiarão de antibióticos. O tratamento guiado por PCR tem sido associado a uma redução no uso de antibióticos sem prejuízo dos resultados[187] e os níveis de PCR estão significativamente correlacionados com alterações nas tomografias computadorizadas[188], e um aumento da PCR é preditivo de uma cultura bacteriana positiva na punção ou lavagem sinusal[185, 189].

Procalcitonina

A procalcitonina também tem sido defendida como um potencial biomarcador hematológico indicando infecção bacteriana mais grave e investigada como uma ferramenta para orientar a prescrição de antibióticos em infecções do trato respiratório na comunidade. Uma revisão recente revelou dois ensaios clínicos randomizados (ECR) com o objetivo de reduzir a prescrição de antibióticos com procalcitonina como marcador norteador (190). Esses estudos mostraram prescrições reduzidas de antibióticos sem efeitos prejudiciais nos resultados.
Velocidade de hemosedimentação (VHS) e viscosidade plasmática: Marcadores de inflamação como VHS e viscosidade plasmática estão elevados na RSAB, podem refletir a gravidade da doença e podem indicar a necessidade de tratamento mais agressivo, semelhante à PCR. Os níveis de VHS estão correla-

cionados com as alterações da TC na RSA [251] sendo uma VHS> 10 preditiva dos níveis de secreção sinusal ou da opacidade do seio nas tomografias (189). A VHS elevada tem uma razão de verossimilhança positiva para rinossinusite de 2,61 e uma razão de verossimilhança negativa de 0,68 [187], sendo que níveis mais altos de VHS aumentam a probabilidade de presença de rinossinusite. Investigações adicionais, como imagem, microbiologia e medidas de óxido nítrico nasal, não são necessárias no diagnóstico da RSA na rotina.

4.5.3.4 Diagnóstico diferencial de RSA na prática clínica

Os sintomas da RSA são inespecíficos e podem se sobrepor a várias outras condições, das quais devem ser diferenciadas.

Infecção viral do trato respiratório superior (ITRS)

Os sintomas do resfriado comum e de infecções do trato respiratório autolimitantes se sobrepõem aos da RSA pós-viral. De fato, a maioria dos episódios de RSA pós-viral começa como uma ITRS viral, mas manifesta uma doença prolongada além de 10 dias ou com sintomas de piora após cinco dias. Os resfriados mais comuns estão associados à infecção por rinovírus, com sintomas atingindo o pico em três dias [191], e a maioria dos pacientes não procura atendimento médico. O diagnóstico e o tratamento clínico de suporte sendo no geral apenas, tratamento sintomático são geralmente as únicas intervenções necessárias.

Rinite alérgica (RA)

A RA é uma condição global comum que afeta pelo menos 10 a 20% da população adulta [192]. A RA é a forma mais comum de rinite não infecciosa e está associada a uma resposta imune mediada por IgE contra alérgenos. Como a mucosa nasal é contínua com a dos seios paranasais, a congestão dos óstios pode resultar em rinossinusite, que não existe sem rinite, portanto a RA pode fazer parte de uma rinossinusite alérgica com sintomas semelhantes aos da RSA ou de RSC). Os sintomas da RA incluem rinorreia (não purulenta), obstrução nasal, prurido nasal e espirros que podem ser, reversíveis espontaneamente ou após o tratamento. A RA é subdividida em doença "intermitente" ou "persistente". A rinite intermitente pode ocorrer repentinamente em resposta à exposição a um alérgeno específico e confundir o diagnóstico entre RA e RSA. A RA sazonal está relacionada a uma grande variedade de alérgenos externos, como pólens ou bolores, e a exposição repentina a esses aeroalérgenos ou a outros (por exemplo, pelos de cães e gatos em indivíduos sensibilizados) pode causar um início agudo dos sintomas. Na RA, geralmente haverá uma história de sintomas semelhantes em resposta a exposições semelhantes, geralmente com um padrão sazonal. Irritantes inespecíficos, como poluição do ar e infecção viral que podem agravar os sintomas em pacientes com RA sintomáticos.

A diferenciação da RA da RSA é feita principalmente com base em uma história prévia de alergia e atopia e exposição a um alérgeno (geralmente um aeroalérgeno) ao qual o paciente está sensibilizado. Os sintomas oculares são comuns na RA, em particular em pacientes alérgicos a alérgenos externos, mas não na RSA. Rinorreia mucopurulenta, dor, obstrução nasal sem outros sintomas nasossinusais ou anosmia são incomuns na RA. Os testes de diagnóstico para RA baseiam-se na demonstração de IgE específica de alérgenos na pele (testes cutâneos) ou no sangue (IgE específica), e podem ser considerados para esclarecer o diagnóstico, principalmente naqueles com sintomas graves ou persistentes.

Doença dentária

Pacientes com doença dentaria podem apresentar-se na consulta de atenção primária com dor facial mal definida, com ou sem febre e dor de dente. A ausência de outros sintomas associados à RSA, como rinorreia, secreção nasal e distúrbios do olfato, tornará a RSA um diagnóstico menos provável, embora em alguns casos a dúvida possa persistir. Uma avaliação odontológica e radiografia dentária podem ser necessárias para esclarecer o diagnóstico. A RSA pode ocorrer com mais frequência e apresentar sintomas sobrepostos em pacientes com doença dentária [61].

Doenças raras

Síndromes de dor facial

Uma série de condições pode apresentar-se agudamente com dor facial e sintomas nasais, incluindo enxaqueca e dores de cabeça em crises. O diagnóstico diferencial da dor facial é discutido no capítulo 5.3.3.

Vasculite

Vasculites autoimunes, como granulomatose com poliangeite, granulomatose eosinofílica com poliangeite ou sarcoidose, podem envolver nariz e seios nasais e, em raras ocasiões, podem apresentar-se de forma aguda. A presença de outros sintomas sugestivos e um ciclo clínico atípico podem alertar o clínico para estes diagnósticos diferenciais. (Veja o capítulo 8.7.)

Rinossinusite fúngica invasiva aguda

Em pacientes imunossuprimidos e em diabéticos (não controlados), a rinossinusite fúngica invasiva aguda pode se apresentar de maneira semelhante à RSA, mas com sintomas graves e rapidamente progressivos [193, 194]. Quando se suspeita desse diagnóstico, é necessária uma abordagem diagnóstica mais agressiva, pois o atraso no diagnóstico piora o prognóstico. (Veja o capítulo 8.6.)

Rinoliquorreia

A rinorreia aquosa unilateral é incomum e deve levantar suspeitas de fistula liquorica (195).

4.5.3.5 Sinais de alerta de complicações do RSAB

As complicações sépticas da RSAB representam uma potencial emergência médica e requerem reconhecimento imediato por generalistas e encaminhamento imediato para cuidados secundários para avaliação (Capítulo 4.7; Tabela 4.5.1.). Pesquisas observacionais sugerem que essas complicações ocorrem raramente, mas no início da doença, e que os resultados não são influenciados pelo uso ou não uso de antibióticos na atenção primária [13, 175].

As complicações da RSA são incomuns, mas são vitais a sua identificação precoce. Elas ocorrem no início da doença e os médicos generalistas precisam estar atentos aos sinais e sintomas de risco

4.5.4 Diagnóstico da RSA no atendimento do especialista

Embora a RSA não complicada seja mais provável se apresentar aos médicos da atenção primária, em alguns sistemas de saúde, os pacientes podem ir diretamente ao especialista ou podem ser encaminhados precocemente para uma avaliação especializada, geralmente um rinologista ou otorrinolaringologista. O diagnóstico pode ser feito clinicamente usando os mesmos critérios descritos acima, mas às vezes podem ser necessárias investigações diagnósticas mais detalhadas. Encaminhamento imediato e/ou hospitalização são indicados para qualquer um dos sintomas listados na Tabela 4.5.1. Essas investigações incluem endoscopia nasal e exames de imagem (ver Capítulos 5.3.4.1., 5.3.4.3.).

Tabela 4.5.1. Sinais de alerta para complicação da RSA que requerem imediatos encaminhamento e hospitalização.

Edema / eritema periorbitário
Proptose
Diplopia
Oftalmoplegia
Redução de acuidade visual
Cefaleia frontal grave, uni ou bilateral
abaulamento em região frontal
Sinais de meningite
Sinais neurológicos
Redução da consciência

4.5.5 Diagnóstico de RSA em situações específicas

4.5.5.1 Diagnóstico para pesquisa

Em ambientes de pesquisa, pode ser necessário um diagnóstico mais formal. Em tais situações, pode ser necessária uma combinação variável de sintomas, achados de imagem, achados de exame e bacteriologia (secreção obtida no meato médio ou na punção sinusal) para confirmação do diagnóstico, conforme especificado no protocolo do estudo. Os critérios de diagnóstico utilizados devem ser especificados em pesquisas para permitir a comparação dos resultados entre os estudos.

4.5.5.2 O diagnóstico de RSA na unidade de terapia intensiva

RSAB é comum na UTI (pacientes com fatores de risco, incluindo tubos nasogástricos, ventilação mecânica, falha dos mecanismos de defesa e postura supina) e está associada a maus resultados. A sepse pode envolver múltiplos seios [196]. Como consequência, processos diagnósticos mais agressivos podem ser apropriados, como tomografia computadorizada para confirmar o diagnóstico [197] e punção sinusal realizada por mãos hábeis que podem fornecer informações microbiológicas importantes para confirmar o diagnóstico e orientar a terapia[196].

4.5.5.3 Diagnóstico de RSA em pacientes imunossuprimidos

Pacientes imunossuprimidos são muito mais vulneráveis às complicações do RSAB, e é necessária uma abordagem diagnóstica mais agressiva. A rinossinusite fúngica invasiva aguda[290] é uma doença grave, com alta mortalidade e morbidade, e requer diagnóstico e tratamento imediatos com cirurgia sinusal aberta ou endoscópica (consulte o capítulo 8.6.). O diagnóstico geralmente é histopatológico, sendo indicada avaliação endoscópica precoce, com biópsia se houver dúvida[193, 194].

4.5.6 Conclusão

A rinossinusite aguda pode ser dividida em resfriado comum viral, rinossinusite bacteriana aguda pós-viral ou aguda, dependendo da duração e gravidade dos sintomas. Alguns estudos recentes apoiaram a base de sintomas, mas são necessários mais estudos para reduzir o uso inadequado de antibióticos.

4.6 Tratamento médico da RSA

4.6.1 Introdução

Como foi mencionado anteriormente, a RSA é dividida em rinossinusite viral aguda, rinossinusite aguda pós-viral e rinossinusite bacteriana aguda. Para as definições, consulte os Capítulos 2 e 3. Nos últimos anos, um grande número de revisões e metanálises sistemáticas cobriu as partes significativas do manejo da rinossinusite viral aguda (geralmente chamada de resfriado comum e/ou infecção do trato respiratório superior). Por esse motivo, este capítulo contém uma breve visão geral dessas revisões sistemáticas e metanálises. Para rinossinusite pós-viral aguda e rinossinusite bacteriana aguda, novas revisões e metanálises sistemáticas foram incluidas neste capítulo.

4.6.2 Tratamento da rinossinusite viral aguda (resfriado comum)

Nos últimos anos, um grande número de revisões sistemáticas e metanálises cobriu de forma significativa o manejo da rinossinusite viral aguda. Por esse motivo, este capítulo contém uma breve visão geral das revisões sistemáticas e da metanálise publicadas após 2012. Para a pesquisa realizada, consulte o Capítulo 11.

4.6.2.1 Antibióticos

Onze ensaios clínicos randomizados compararam antibioticoterapia contra placebo em pessoas com sintomas de resfriado comum [198]. Os participantes que receberam antibióticos para o resfriado comum não tiveram melhor evolução em termos de persistência dos sintomas do que aqueles que receberam placebo (razão de risco (RR) 0,95, IC95% 0,59 a 1,51 (efeitos aleatórios)), com base em análise conjunta de seis ensaios com um total de 1047 participantes. O RR de efeitos adversos no grupo antibiótico

foi de 1,8; IC95% 1,01 a 3,21 (efeitos aleatórios). Os participantes adultos tiveram um risco significativamente maior de efeitos adversos com antibióticos do que com placebo (RR 2,62, IC 95% 1,32 a 5,18) (efeitos aleatórios), enquanto não houve maior risco em crianças (RR 0,91, IC 95% 0,51 a 1,63).) O RR combinado para persistência de rinorreia purulenta aguda com antibióticos em comparação ao placebo foi de 0,73 (IC 95% 0,47 a 1,13) (efeitos aleatórios), com base em quatro estudos com 723 participantes. Houve um aumento nos efeitos adversos nos estudos de antibióticos para rinite purulenta aguda (RR 1,46, IC 95% 1,10 a 1,94). Os autores concluíram que não há evidências de benefício dos antibióticos para o resfriado comum ou para a rinite purulenta aguda persistente em crianças ou adultos. Há evidências de que os antibióticos causam efeitos adversos significativos em adultos quando administrados para o resfriado comum e em todas as idades quando administrados para rinite purulenta aguda. O uso rotineiro de antibióticos para essas condições não é recomendado.

4.6.2.2 Corticosteroides nasais

Os efeitos anti-inflamatórios dos corticosteroides nasais podem ser benéficos no resfriado comum. Em 2013, uma revisão da Cochrane foi publicada para comparar corticosteroides nasais a cuidados usuais para o resfriado comumtendo como objetivo a resolução e melhora dos sintomas em crianças e adultos. Três ensaios (353 participantes) foram incluídos. Dois estudos compararam corticosteroides nasais ao placebo e um estudo comparou corticosteroides nasais aos cuidados usuais. Nos dois estudos controlados por placebo, nenhum benefício dos corticosteroides nasais foi demonstrado para duração ou gravidade dos sintomas. Os autores concluíram que as evidências atuais não apoiam o uso de corticosteroides nasais para alívio sintomático do resfriado comum [199].

4.6.2.3 Anti-histamínicos

Para avaliar os efeitos de anti-histamínicos no resfriado comum, os autores de uma revisão da Cochrane incluíram 18 ensaios clínicos randomizados (ECR), que foram relatados em 17 publicações (uma publicação relata dois ensaios) com 4342 participantes (dos quais 212 eram crianças) que sofriam do resfriado comum, ocorrendo naturalmente e induzido experimentalmente. As intervenções consistiram em um anti-histamínico como monoterapia em comparação com o placebo. Nos adultos, houve um efeito benéfico a curto prazo dos anti-histamínicos na gravidade dos sintomas gerais: nos dias 1 ou 2 do tratamento, 45% tiveram um efeito benéfico com anti-histamínicos versus 38% com placebo (odds ratio (OR) 0,74, IC 95% 0,60 0,92). No entanto, não houve diferença entre anti-histamínicos e placebo a médio prazo (três a quatro dias), ou longo prazo (seis a 10 dias). Ao avaliar sintomas individuais como congestão nasal, rinorreia e espirros, houve algum efeito benéfico dos anti-histamínicos sedativos em comparação com o placebo (por exemplo, rinorreia no dia 3: diferença média (MD) -0,23, IC 95% -0,39 a -0,06 em uma escala de gravidade de cinco pontos; espirros no dia 3: MD -0,35, IC 95% -0,49 a -0,20 em uma escala de gravidade de quatro pontos), mas esse efeito não é clinicamente relevante. Eventos adversos como sedação foram mais comumente relatados com anti-histamínicos sedativos, embora as diferenças não fossem estatisticamente significativas. Apenas dois estudos incluíram crianças e os resultados foram conflitantes. Os autores concluíram que os anti-histamínicos têm um efeito benéfico limitado a curto prazo (dias 1 e 2 de tratamento) na gravidade dos sintomas gerais em adultos, mas não a médio e longo prazo. Não há efeito clinicamente significativo na obstrução nasal, rinorreia ou espirros [200].

4.6.2.4 Descongestionantes

Em 2016, Deckx et al. publicaram uma revisão da Cochrane sobre a eficácia e segurança a curto e longo prazo de descongestionantes tópicos e/ou orais usados em monoterapia para aliviar os sintomas do resfriado comum em adultos e crianças[201]. Os autores incluíram 15 ensaios com 1838 participantes. Em seis estudos, a intervenção foi em dose única e em nove estudos foram utilizadas doses múltiplas. Onze estudos usaram descongestionantes orais; quatro estudos usaram descongestionantes tópicos. Nove estudos usaram pseudoefedrina e três usaram oximetazolina. Nove estudos compararam doses múltiplas de descongestionantes tópicos ou orais com placebo. As medidas subjetivas de congestão foram significativamente melhores para o grupo de tratamento em comparação com o placebo aproximadamente três horas após a última dose (S MD 0,49, IC 95% 0,07 a 0,92; p = 0,02); sete estudos relataram eventos adversos (seis com o uso de descongestionantes orais e um tópico); a metanálise mostrou que não houve diferença estatística entre o número de eventos adversos no grupo de tratamento em comparação com o grupo placebo. Os autores concluíram que as evidências atuais sugerem que doses múltiplas de descongestionantes podem ter um pequeno efeito positivo nas medidas subjetivas de congestão nasal em adultos com resfriado comum. Devido ao pequeno número de estudos que usaram um descongestionante nasal tópico, eles não conseguiram tirar conclusões sobre a eficácia dos descongestionantes orais versus tópicos. Os descongestionantes parecem não aumentar o risco de eventos adversos em adultos a curto prazo.

4.6.2.5 Paracetamol

Para investigar a eficácia dos ensaios clínicos randomizados de paracetamol comparando paracetamol ao placebo ou nenhum tratamento em adultos com resfriado comum, quatro ensaios clínicos randomizados envolvendo 758 participantes foram avaliados em uma revisão da Cochrane [202]. Os participantes tratados com paracetamol tiveram melhoras significativas na obstrução nasal em dois dos quatro estudos. Um estudo mostrou que o paracetamol foi superior ao placebo na diminuição da gravidade da rinorreia, mas não foi superior no tratamento de espirros e tosse. O paracetamol não melhorou a dor de garganta ou o mal-estar em dois dos quatro estudos. Os resultados foram inconsistentes para alguns sintomas. Dois estudos mostraram que a dor de cabeça e a dor melhoraram de forma mais importante no grupo paracetamol do que no grupo placebo, enquanto um estudo não mostrou diferença entre o paracetamol e o grupo placebo.

Nenhum dos estudos incluídos relatou a duração dos sintomas do resfriado comum. Efeitos colaterais menores no grupo paracetamol foram relatados em dois dos quatro estudos. Um deles utilizou uma combinação de pseudoefedrina e paracetamol. Os autores concluíram que o paracetamol pode ajudar a aliviar a obstrução nasal e a rinorreia, mas não parece melhorar alguns outros sintomas de resfriado (incluindo dor de garganta, mal-estar, espirros e tosse).

4.6.2.6 Anti inflamatórios não hormonal (AINH)

Os anti-inflamatórios não hormonais têm sido amplamente utilizados no tratamento da dor e febre associadas ao resfriado comum. Uma revisão da Cochrane realizada em 2009 incluiu nove ensaios clínicos randomizados, descrevendo 37 comparações: seis eram AINHs versus placebo e três eram AINHs versus outro AINHs[203]. Foram incluídos 1064 pacientes com resfriado comum. Os autores relataram que os AINHs não reduziram significativamente a pontuação total dos sintomas ou a duração dos resfriados. No entanto, para resultados relacionados aos efeitos analgésicos dos AINHs (dor de cabeça, dor de ouvido e dores musculares e articulares), os AINH produziram benefícios significativos e o mal-estar mostrou um benefício limítrofe, embora a irritação na garganta não tenha melhorado. Para calafrios, os resultados foram mistos. Para sintomas respiratórios, os escores de tosse e secreção nasal não melhoraram, mas o escore de espirros melhorou significativamente. Eles não encontraram evidências de aumento da frequência de efeitos adversos nos grupos de tratamento com AINHs. Os autores recomendaram AINHs para aliviar o desconforto ou a dor causada pelo resfriado comum.

4.6.2.7 Combinações anti-histamínico-descongestionante--analgésico

Para avaliar a eficácia de combinações anti-histamínico-descongestionante-analgésico na redução da duração e no alívio dos sintomas do resfriado comum em adultos e crianças, 27 estudos (5117 participantes) de tratamentos comuns do resfriado foram avaliados em uma revisão da Cochrane [204]. Quatorze estudos estudaram combinações de anti-histamínicos-concordantes; dois anti-histamínicos-analgésicos; seis analgésicos-descongestionantes; e cinco combinações anti-histamínico-analgésico--descongestionante. Em 21 estudos, a intervenção controle foi placebo e, em seis estudos, uma substância ativa. As evidências nesta revisão sistemática sugerem que as combinações anti-histamínico-analgésico-descongestionante têm algum benefício geral em adultos e crianças mais velhas. Esses benefícios devem ser pesados contra o risco de efeitos adversos. Não há evidências de eficácia em crianças pequenas.

4.6.2.8 Brometo de ipratrópio

Uma revisão da Cochrane foi publicada em 2013 para determinar o efeito do brometo de ipratrópio versus placebo ou nenhum tratamento na intensidade da rinorreia e congestão nasal em crianças e adultos com resfriado comum [205]. Sete ensaios com um total de 2144 participantes foram incluídos. Quatro estudos (1959 participantes) abordaram mudanças subjetivas na intensidade da rinorreia. Todos os estudos foram consistentes em relatar mudanças estatisticamente significativas em favor do brometo de ipratrópio. A congestão nasal foi relatada em quatro estudos e não foi encontrada diferença significativa entre os grupos. Dois estudos encontraram uma resposta positiva no grupo brometo de ipratrópio para a avaliação global da melhora geral. Os efeitos colaterais foram mais frequentes no grupo brometo de ipratrópio, OR 2,09 (IC 95% 1,40 a 3,11). Os efeitos colaterais comumente encontrados incluíram secura nasal, muco com sangue e epistaxe. Os autores concluíram que, para pessoas com resfriado comum, as evidências existentes sugerem que o brometo de ipratrópio provavelmente é eficaz na melhora da rinorreia. O brometo de ipratrópio não teve efeito sobre a congestão nasal e seu uso foi associado a mais efeitos colaterais em comparação com placebo ou nenhum tratamento, embora parecessem bem tolerados e autolimitados.

4.6.2.9 Irrigação nasal com solução salina

A irrigação nasal com soro fisiológico é frequentemente empregada como um tratamento (adjunto) para sintomas de ITRS. A revisão Cochrane publicada em 2015 identificou cinco ECRs que randomizaram 544 crianças (três estudos) e 205 adultos (exclusivamente de dois estudos). Todos os estudos incluídos compararam a irrigação com solução salina a cuidados de rotina ou outros sprays nasais, em vez de placebo. A maioria das medidas de resultados diferiu bastante entre os estudos incluídos e, não pôde ser combinada. A maioria dos resultados não mostrou diferença entre o tratamento e o controle salino nasal. No entanto, um estudo maior, realizado com crianças, mostrou uma significativa redução no escore de secreção nasal (MD -0,31, IC 95% -0,48 a -0,14) e no escore de obstrução nasal (MD -0,33, IC 95% - 0,47 a -0,19) no grupo salino. O estudo também mostrou uma redução significativa no uso de medicamentos descongestionantes pelo grupo salino. Mínimo desconforto nasal e/ou irritação foi o único efeito colateral relatado por uma minoria de participantes. Os autores concluíram que a irrigação com solução salina nasal possivelmente traz benefícios para aliviar os sintomas de ITRS agudas [206].

4.6.2.10 Vapor/ ar aquecido umidificado

Antecedentes: O ar aquecido e umidificado é utilizado há muito tempo por pessoas com resfriado comum. A base teórica é que o vapor pode ajudar a drenar melhor o muco e o calor pode destruir o vírus do resfriado, como ocorre in vitro. A revisão da Cochrane em 2017 incluiu seis estudos de cinco publicações, envolvendo um total de 387 participantes [207]. Os autores relataram que é incerto se o ar umidificado aquecido proporciona alívio sintomático para o resfriado comum, pois a análise de efeito fixo mostrou evidência de um efeito (OR 0,30, IC 95% 0,16 a 0,56; dois estudos, 149 participantes), mas a análise de efeitos aleatórios não mostrou diferença significativa nos resultados (OR 0,22, IC 95% 0,03 a 1,95). Nenhum estudo demonstrou uma exacerbação dos escores de sintomas clínicos. Em um estudo realizado nos EUA houve piora da resistência nasal, mas um estudo israelense anterior evidenciou melhora. Um estudo examinou o componente viral em lavagens nasais, não encontrando

diferença significativa entre os grupos de tratamento e placebo (OR 0,47, IC 95% 0,04 a 5,19). A julgar pela resposta subjetiva à terapia, o número de participantes que relataram resolução dos sintomas não foi significativamente maior no grupo umidificado aquecido (OR 0,58, IC 95% 0,28 a 1,18; dois estudos, 124 participantes). Houve heterogeneidade significativa nos efeitos do ar aquecido e umidificado em diferentes resultados; portanto, os autores classificaram a qualidade das evidências como baixa. Alguns estudos relataram eventos adversos menores (incluindo desconforto ou irritação no nariz). Os autores concluíram que as evidências atuais não mostram benefícios ou malefícios do uso de ar aquecido e umidificado fornecido para o tratamento do resfriado comum.

4.6.2.11 Probióticos

Em 2015, foi publicada uma revisão da Cochrane avaliando a eficácia e a segurança dos probióticos (qualquer tipo ou dose especificada), em comparação com o placebo, na prevenção de ITRS agudas em pessoas de todas as idades, que correm risco de ITRS agudas [208]. Os autores incluíram 13 ensaios clínicos randomizados, embora eles só pudessem extrair dados para 12 ensaios clínicos, que envolveram 3720 participantes, incluindo crianças, adultos (com cerca de 40 anos) e idosos. Os autores descobriram que os probióticos eram melhores que o placebo ao medir o número de participantes com episódios de URTI aguda (pelo menos no episódio e: OR: 0,53; IC95% = 0,37-0,76, p <0,001, evidência de baixa qualidade; pelo menos três episódios: OR: 0,53; IC95% = 0,36-0,80, p = 0,002, evidência de baixa qualidade); a duração média de um episódio de ITRI aguda (MD: -1,89; IC 95% = -2,03 a -1,75, p <0,001, evidência de baixa qualidade); taxas reduzidas de prescrição de antibióticos para ITRS agudas (OR: 0,65; IC95% = 0,45-0,94, evidência de qualidade moderada) e ausência escolar relacionada ao frio (OR: 0,10; IC95% = 0,02-0,47, evidência de qualidade muito baixa). Probióticos e placebo foram semelhantes ao medir a taxa de episódios de ITRS aguda (taxa de taxa: 0,83; IC95% = 0,66-1,05, p = 0,12, evidência de qualidade muito baixa) e eventos adversos (OR: 0,88; 95% IC = 0,651.19, p = 0,40, evidência de baixa qualidade). Os efeitos colaterais dos probióticos foram pouco importantes, sendo os sintomas gastrointestinais os mais comuns. Os autores concluíram que os probióticos foram melhores que o placebo na redução do número de episódios de ITRS aguda, a duração média de um episódio de ITRS aguda, o uso de antibióticos e absenteísmo escolar relacionada ao resfriado nos pacientes tratados. Isso indica que os probióticos podem ser mais benéficos que o placebo na prevenção de ITRS agudo. No entanto, a qualidade da evidência foi baixa ou muito baixa[208].

4.6.2.12 Vitamina C

Em 2013, foi publicada uma revisão da Cochrane sobre o uso da vitamina C na prevenção e tratamento do resfriado comum[209]. Na revisão, 29 estudos controlados por placebo avaliaram 11.306 participantes avaliando para a metanálise do risco relativo (RR) de desenvolver um resfriado enquanto tomavam vitamina C regularmente durante o período do estudo. Nos estudos na população geral envolvendo 10.708 participantes, o RR combinado foi de 0,97 (intervalo de IC de 0,94 a 1,00). Cinco tentativas envolvendo um total de 598 corredores de maratona, esquiadores e soldados em exercícios sub-árticos produziram um RR combinado de 0,48 (IC 95% 0,35 a 0,64). Trinta e uma empresas examinaram o efeito da vitamina C regular na duração do resfriado comum (9745 episódios). Nos adultos, a duração dos resfriados foi reduzida em 8% (3% a 12%) e nas crianças em 14% (7% a 21%). Em crianças, 1-2 g / dia de vitamina C reduziu os resfriados em 18%. A gravidade dos resfriados também foi reduzida pela administração regular de vitamina C. Sete comparações examinaram o efeito da vitamina C terapêutica (3249 episódios). Nenhum efeito consistente da vitamina C foi observado na duração ou gravidade dos resfriados nos ensaios terapêuticos. Os autores concluíram que o fracasso da suplementação de vitamina C em reduzir a incidência de resfriados na população em geral indica que a suplementação rotineira de vitamina C não se justifica, mas a vitamina C pode ser útil para pessoas expostas a breves períodos de exercício físico intenso. Ensaios regulares de suplementação mostraram que a vitamina C reduz a duração dos resfriados, mas isso não foi replicado nos poucos ensaios terapêuticos realizados. No entanto, dado o efeito consistente da vitamina C na duração e gravidade dos resfriados nos estudos regulares de suplementação e no baixo custo e segurança, pode valer a pena para pacientes com resfriado comum testar individualmente se a vitamina C terapêutica é benéfica para eles. RCTs terapêuticos adicionais são necessários. Em 2018 e 2019, quatro revisões sistemáticas investigaram os efeitos da vitamina C no resfriado comum [210-213]. No entanto, nenhuma dessas revisões sistemáticas incluiu estudos mais recentes do que os incluídos na revisão Cochrane [209]. Portanto, essas avaliações não foram consideradas.

4.6.2.13 Vacinas

Em 2017, uma revisão da Cochrane foi publicada para avaliar a eficácia clínica e a segurança das vacinas para prevenir o resfriado comum em pessoas saudáveis [214]. O desenvolvimento de vacinas para o resfriado comum tem sido difícil por causa da variabilidade antigênica do vírus do resfriado comum e dos vários outros vírus indistinguíveis. Há incerteza quanto à eficácia e segurança das intervenções para prevenir o resfriado comum em pessoas saudáveis.

A revisão inclui apenas um ECR que data da década de 1960 com um alto risco geral de viés. Os autores não encontraram resultados conclusivos para apoiar o uso de vacinas para prevenir o resfriado comum em pessoas saudáveis em comparação com o placebo.

4.6.2.14 Exercício

Em 2014, Lee et al. publicaram uma revisão sistemática e metanálise para determinar os efeitos do exercício na prevenção do resfriado comum [215]. Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados, com um total de 281 participantes. O efeito do exercício sobre a prevenção do resfriado comum teve um risco relativo (RR) de 0,73 (IC 95%, 0,56 a 0,95; I (2) = 7%). A diferença média dos dias médios da doença entre o grupo de exercícios e o grupo controle foi de -3,50 (IC 95%, -6,06 a -0,94; I (2) = 93%). Os

autores concluíram que o exercício regular de intensidade moderada pode ter um efeito sobre a prevenção do resfriado comum.

4.6.2.15 Echinacea

Para avaliar se há evidências de que as preparações de Echinacea são eficazes e seguras em comparação com o placebo na prevenção e tratamento do resfriado comum Karsch-Volk et al. incluíram 24 ensaios duplo-cegos com 4631 participantes, incluindo um total de 33 comparações de preparações de Echinacea e placebo em uma revisão da Cochrane [216]. Dez estudos com 13 comparações investigaram a prevenção e 15 ensaios com 20 comparações investigaram o tratamento de resfriados (um estudo abordou tanto a prevenção quanto o tratamento). Nenhuma das 12 comparações de prevenção que relataram o número de pacientes com pelo menos um episódio de resfriado encontrou diferença estatisticamente significante. No entanto, quando agrupados, os resultados sugerem uma redução do risco relativo de 10% a 20%. Dos sete estudos de tratamento que relataram dados sobre a duração dos resfriados, apenas um mostrou um efeito significativo da Echinacea sobre o placebo. Os autores concluíram que os produtos da Echinacea não mostraram benefícios no tratamento de resfriados, embora possa haver um benefício fraco em alguns produtos da Echinacea: os resultados de ensaios individuais de profilaxia mostram consistentemente tendências positivas (se não significativas), embora potencialmente importantes. efeitos são de relevância clínica questionável.

4.6.2.16 Zinco

Para avaliar se o zinco (independentemente do sal ou formulação de zinco usado) é eficaz na redução da incidência, gravidade e duração dos sintomas comuns do resfriado, ensaios controlados por placebo usando zinco por pelo menos cinco dias consecutivos para tratar ou por pelo menos cinco meses para evitar o resfriado comum incluiu 16 ensaios terapêuticos (1387 participantes) e dois ensaios preventivos (394 participantes). A ingestão de zinco foi associada a uma redução significativa na duração (dias) (MD -1,03, IC 95% -1,72 a -0,34) (p = 0,003) (I ² estatística = 89%) mas não a gravidade dos sintomas do resfriado comum (MD -1,06, IC 95% -2,36 a 0,23) (p = 0,11) (estatística I 2 = 84%). A proporção de participantes que eram sintomáticos após sete dias de tratamento foi significativamente menor (OR 0,45, IC 95% 0,20 a 1,00) (p = 0,05) do que os do controle, (I ² statistics =75%). A taxa de incidência (TIR) de desenvolver um resfriado (TIR) 0,64, IC 95 % 0,47 a 0,88) (p = 0,006) (I ² estatística = 88%), ausência escolar (p = 0,0003) e prescrição de antibióticos (p <0,00001) foi menor no grupo zinco. Eventos adversos gerais (OR 1,58, IC 95% 1,19 a 2,09) (p = 0,002), disgeusia (OR 2,31, 95% IC 1,71 a 3,11) (p <0,00001) e náusea (OR 2,15, IC 95% 1,44 a 3,23) (p = 0,002) foram maiores no grupo zinco. A heterogeneidade muito alta significa que as estimativas médias devem ser vistas com cautela. Os autores concluíram que zinco administrado dentro de 24 horas após o início dos sintomas reduz a duração dos sintomas do resfriado comum em pessoas saudáveis, mas é necessário cuidado devido à heterogeneidade dos dados. Como a formulação de pastilhas de zinco tem sido amplamente estudada e há uma redução significativa na duração do resfriado a uma dose> = 75 mg / dia, para aqueles que consideram o uso de zinco, seria melhor usá-lo nessa dose durante todo o resfriado. Em relação à suplementação profilática de zinco, atualmente nenhuma recomendação firme pode ser feita devido a dados insuficientes. Ao usar pastilhas de zinco (não como xarope ou comprimidos), o benefício provável deve ser equilibrado contra os efeitos colaterais, principalmente alteração no paladar e náusea[217]. Com base nos mesmos estudos, foram realizadas meta análises adicionais. Hemila et al. avaliaram se o status de alergia e outras características de pacientes com resfriado comum modificam os efeitos das pastilhas de acetato de zinco e concluíram que, como os efeitos das pastilhas de acetato de zinco eram consistentes entre os subgrupos comparados, as estimativas gerais de efeito pareciam ser aplicadas em uma ampla gama de pacientes[218]. Além disso, Hemila et al. compararam a eficácia de pastilhas de acetato de zinco com gluconato de zinco e examinou a dependência da dose do efeito e concluiu que as pastilhas de gluconato de zinco adequadamente compostas podem ser eficazes como pastilhas de acetato de zinco. Além disso, eles não encontraram evidências de que doses de zinco acima de 100mg / dia possam levar a uma maior eficácia no tratamento do resfriado comum. Finalmente, o mesmo grupo estimou, por meio de metanálise de dados individuais de pacientes (DPI), o efeito das pastilhas de acetato de zinco na taxa de recuperação de resfriados e encontrou um aumento de três vezes na taxa de recuperação do resfriado comum [219]. A partir dessas metanálises, pode-se concluir que o zinco administrado como acetato de zinco ou loções de gluconato de zinco na dose de $\geq$ 75 mg / dia e tomado nas 24 horas seguintes ao início dos sintomas reduz significativamente a duração do resfriado comum. É aconselhável o uso desta dose para aqueles que pensam em usar zinco durante o resfriado. No que diz respeito à suplementação profilática de zinco, atualmente nenhuma recomendação firme pode ser feita devido a dados insuficientes.

4.6.2.17 Fitoterapia (excluindo Echinacae)

Não temos conhecimento de uma revisão sistemática que analise a eficácia dos fitoterápicos no resfriado comum. Uma revisão recente de Koch et al. incluíram pacientes com sintomas e sinais indicativos de rinossinusite viral (resfriado comum), rinossinusite pós-viral e talvez alguns pacientes com RSAB, embora na maioria dos estudos tenham sido excluídos participantes com febre alta e/ou doença grave [220] e, portanto, estes estudos não pudessem ser utilizados. No entanto, estudos incluindo um grande número de pacientes foram realizados avaliando a eficácia dos medicamentos fitoterápicos para resfriado comum e, portanto, um breve resumo é fornecido aqui. Quatro artigos descrevem a eficácia do BNO1016 (Sinupret) em pacientes com sintomas indicativos de resfriado comum [221-224]. Os dois trabalhos de Lund são ensaios controlados com placebo, duplo cego (DBPCTs) e o estudo descrito nos artigos de 2012 também foi in-

cluído no artigo de 2015. O BNO1016 é um extrato de cinco medicamentos fitoterápicos (raiz de genciana, flor de prímula, erva azeda, flor de sabugueiro e verbena) que demonstrou atividade antimicrobiana e antiviral. A combinação de medicamentos à base de plantas foi avaliada quanto à eficácia e tolerabilidade em 600 pacientes com rinossinusite viral aguda em dois ensaios de DBPCT [221, 222]. Uma resposta significativamente mais alta ao tratamento e uma melhora significativamente maior no SNOT-20, escore de sintomas principais, rinorreia, dor de cabeça por gotejamento pós-nasal e dor facial foram encontradas no dia 14 em favor do BNO1016. Não foram relatados eventos adversos graves em nenhum dos estudos. Em um estudo com 64 pacientes com resfriado comum, Sinupret por oito dias, além de antibióticos, foi avaliado [223]. O grupo Sinupret apresentou menor duração da dor de cabeça, dificuldade de respiração, secreção nasal e comprometimento olfativo e resolução mais rápida dos achados clínicos na rinoscopia. Finalmente, um estudo recente avaliou o xarope Sinupret três vezes ao dia em um grupo de 184 crianças (idade média de 8,4 (6-11)) em cima de soro fisiológico e medicamentos sintomáticos [224]. A autoavaliação da criança sobre sua condição durante os primeiros 10 dias do tratamento para três sintomas (rinorreia, dor facial e dor de cabeça) foi significativamente melhor no grupo Sinupret do que o placebo nos dias 5-8. Os médicos tiveram uma avaliação semelhante.

Dois estudos investigaram o cineol, um extrato de óleo de eucalipto com propriedades anti-inflamatórias, em 302 pacientes com sintomas e sinais indicativos de rinossinusite viral, um versus placebo[225] e outro versus uma alternativa à base de plantas[226]. Ambos os estudos encontraram uma redução maior nos escores de sintomas, escores de sintomas individuais e achados de rinoscopia no grupo cineol do que no grupo controle após sete dias de tratamento. Pode-se concluir que as preparações fitoterápicas BNO1016 e possivelmente também o cineol têm um impacto significativo nos sintomas do resfriado comum, sem eventos adversos importantes. Dois estudos avaliaram a eficácia do extrato de andrographis paniculata SHA-10 (1200 mg / dia) por cinco dias em um estudo [227] e Kan Jang (85 mg de extrato padronizado de andrographis paniculata SHA-10 e 10 mg de extrato de eleutherococcus senticosus) quatro comprimidos, três vezes ao dia, durante cinco dias [228], reduzindo a prevalência e a intensidade dos sintomas e sinais em 158 e 200 pacientes, respectivamente, com resfriado comum, em comparação com um placebo. Uma diminuição significativa na intensidade dos sintomas foi observada no grupo de Andrographis comparado ao placebo em ambos os estudos. Nenhum efeito adverso foi observado ou relatado. Finalmente, Hawkins et al. publicaram uma revisão sistemática sobre o uso potencial de sabugueiro preto (sambucus nigra) para resfriado comum. Mas eles combinaram três estudos com pacientes com gripe com um estudo com pacientes com resfriado comum. O estudo que avaliou pacientes com resfriado comum não mostrou efeito significativo [229].

Concluindo, alguns medicamentos fitoterápicos como o BNO1016, o extrato de cineol e andrographis paniculata SHA-10 têm um impacto significativo nos sintomas do resfriado comum, sem eventos adversos importantes. Falta uma revisão sistemática formal.

4.6.2.18 Fusafungina

A fusafungina exibe atividade bacteriostática e possui propriedades anti-inflamatórias. Lund et al. descreveram uma análise agrupada de três estudos randomizados, paralelos, controlados por placebo, em grupo paralelo em 532 pacientes com objetivos e desenho de objetivos idênticos [230]. A porcentagem de respondedores (pacientes com melhora do escore de sintomas nasais do dia 0 ao dia 4) foi de 61,5 ± 2,9% com fusafungina versus 46,8 ± 3,1% com placebo (p = 0,009) com uma razão de chances de 1,8 (p = 0,01) a favor de fusafungina. A distribuição do escore de sintomas nasais no dia 4 mostrou uma razão de chances de 1,56 (p = 0,011) também a favor da fusafungina. Para pacientes tratados precocemente, a porcentagem de respondentes foi 65,9 ± 4,1% com fusafungina versus 38,3 ± 4,0% com placebo (p = 0,022) com OR de 3,08 (p = 0,033) a favor da fusafungina. Os autores concluíram que a fusafungina é um tratamento eficaz do resfriado comum, especialmente quando administrado precocemente. Contudo, ocorreram reações alérgicas graves que envolvem broncoespasmo, apesar de raras, após a utilização de fusafungina (https: // www.ema.europa.eu). Por esse motivo, o medicamento não está mais no mercado.

4.6.2.19 Homeopatia

Uma revisão sistemática de Hawke teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de medicamentos homeopáticos orais em comparação com placebo ou terapia convencional para prevenir e tratar infecções respiratórias agudas em crianças[402]. Após a análise de oito ensaios clínicos randomizados, incluindo 1562 crianças, os autores não relataram benefícios significativos dos produtos homeopáticos em comparação com o placebo na recuperação de infecções ou nas taxas de cura em crianças. Nenhum estudo semelhante foi encontrado para o uso de produtos homeopáticos em adultos com infecções do trato respiratório.

4.6.2.20 Conclusão

Nos últimos anos, várias revisões sistemáticas, muitas realizadas na colaboração Cochrane, foram realizadas avaliando a eficácia do medicamento para a prevenção e tratamento da rinossinusite viral aguda (resfriado comum). Os autores dessas revisões concluíram que, para evitar resfriados comuns, os probióticos eram melhores que o placebo na redução do número de participantes que tiveram episódios de ITRS aguda e que também exercícios de intensidade moderada podem afetar a prevenção do resfriado comum.

Concluiu-se que o fracasso da suplementação de vitamina C em reduzir a incidência de resfriados na população em geral indica que a suplementação rotineira de vitamina C não se justifica, mas a vitamina C pode ser útil para pessoas expostas a breves períodos de exercício físico intenso. E, finalmente, nenhum resultado conclusivo apoiou o uso de vacinas para prevenir o resfriado comum em pessoas saudáveis em comparação com o placebo.

Para o tratamento da rinossinusite viral aguda, os autores dessas revisões concluíram que não há evidência de benefício dos antibióticos para o resfriado comum ou para rinite purulenta aguda persistente em crianças ou adultos e que há evidências de que os antibióticos causam efeitos adversos significativos em adultos quando administrado para o resfriado comum. Embora o tratamento não tenha efeito adverso significativo, também foi concluído que as evidências atuais não apoiam o uso de corticosteroides nasais para alívio sintomático do resfriado comum. No entanto, existem evidências de baixa / muito baixa qualidade de que os probióticos foram melhores que o placebo na redução da duração média de um episódio de ITRS aguda, uso de antibióticos e ausência escolar relacionada ao frio. Para medicação sintomática, concluiu-se que os anti-histamínicos têm um efeito benéfico limitado a curto prazo (dias um e dois do tratamento) na intensidade dos sintomas gerais em adultos, mas não no médio a longo prazo. Não há efeito clinicamente significativo na obstrução nasal, rinorreia ou espirro, que doses múltiplas de descongestionantes podem ter um pequeno efeito positivo nas medidas subjetivas de congestão nasal em adultos com resfriado comum, sem aumentar o risco de eventos adversos em adultos em curto período de tempo. prazo. Além disso, concluiu-se que o paracetamol pode ajudar a aliviar a obstrução nasal e a rinorreia, mas não parece melhorar alguns outros sintomas de resfriado (incluindo dor de garganta, mal-estar, zumbido e tosse), os AINHs aliviam o desconforto ou a dor causada pelo resfriado comum. sugeriram que combinações de anti-histamínico-analgésico-descongestionante têm algum benefício geral em adultos e crianças mais velhas. Esses benefícios devem ser pesados contra o risco de efeitos adversos. Os autores também concluíram que o brometo de ipratrópio provavelmente é eficaz na melhora da rinorreia no resfriado comum, mas não teve efeito sobre a congestão nasal e seu uso foi associado a mais efeitos colaterais em comparação ao placebo ou a nenhum tratamento, embora parecessem bem tolerados e autossuficientes. Concluiu-se também que, como há um efeito consistente da vitamina C na duração e gravidade dos resfriados nos estudos de suplementação e no baixo custo e segurança, pode valer a pena para pacientes com resfriado comum testar individualmente se a vitamina C terapêutica é benéfico para eles. O mesmo vale para o zinco administrado como pastilhas de acetato de zinco ou gluconato de zinco em uma dose> = 75 mg / dia e tomado dentro de 24 horas após o início dos sintomas reduz significativamente a duração do resfriado comum. Ao usar pastilhas de zinco, o benefício provável deve ser equilibrado contra os efeitos colaterais, principalmente alteração no paladar e náusea. Além disso, a irrigação com soro fisiológico nasal tem possíveis benefícios para aliviar os sintomas de infecções agudas em vias aéreas superiores, ao contrário do vapor, que não mostra nenhum benefício ou dano ao tratamento do resfriado comum. Finalmente, concluiu-se que os produtos da Echinacea não demonstraram fornecer benefícios para o tratamento de resfriados, embora possa haver um benefício fraco de alguns produtos da Echinacea. No entanto, alguns fitoterápicos como o extrato BN1016, Cineole e Andrographis paniculata SHA-10 parecem ter um impacto significativo nos sintomas do resfriado comum, sem eventos adversos importantes.

4.6.3 Antibióticos orais - ciclos de curta duração

4.6.3.1 Ciclos curtos de antibióticos orais em pacientes adultos com rinossinusite aguda bacteriana (RSAB)

4.6.3.1.1 Resumo da evidência

A RSAB envolve uma pequena porção de pacientes com RSA. A RSAB é considerada quando três ou mais dos seguintes critérios estão presentes: secreção purulenta, dor facial severa (dominância unilateral), febre alta (> 38° C), ou aumento da VHS / PCR [231]. Pensa-se que os antibióticos sejam úteis em pelo menos parte dos pacientes com RSAB. Devido à má seleção de pacientes, existe um aumento do indesejado risco de resistência a antibióticos. É necessário avaliar a eficácia dos antibióticos entre os pacientes que preenchem os critérios para o RSAB. Nesta seção, foram avaliados estudos que compararam antibióticos com placebo para o tratamento da RSAB.

Foram incluídos estudos que envolveram adultos e adolescentes (12 anos ou mais) com sintomas que preenchiam os critérios para o RSAB. Foram excluídos os estudos sem placebo, envolvendo crianças (menores de 12 anos), participantes com outras infecções do trato respiratório (como otite média, amigdalite ou faringite) ou incluindo participantes com sintomas com duração superior a 12 semanas. Apenas ensaios clínicos randomizados foram considerados. Os desfechos avaliados foram a porcentagem de pacientes que alcançaram cura ou melhora durante ou no final do período de tratamento.

Foram incluídos três estudos[232-234], dois estudos randomizados controlados por placebo, em duplo cego[232, 233] e um estudo randomizado aberto[234] (Tabela 4.6.1.). Todos os estudos envolveram participantes que apresentavam sintomas e/ou sinais sugestivos de RSAB. Lindbaek et al.[232] recrutaram pacientes com sintomas de RSA e anormalidades na tomografia computadorizada (opacificação total ou nível líquido em qualquer seio). Foi dada uma pontuação de um ponto para: sintomas com duração superior a sete dias antes da primeira consulta, dor facial unilateral, dor nos dentes superiores, piora na flexão da cabeça, dupla piora da doença, rinorreia, obstrução nasal, dor sinusal, mal-estar, febre acima de 38° C e hiposmia ou anosmia e dois pontos extras para secreção purulenta, resultando em uma pontuação máxima de gravidade de 13 pontos. Os participantes deste estudo tiveram uma pontuação de gravidade entre 7,8 a 8,8, o que significava que eles teriam pelo menos seis dos 11 sintomas avaliados e, portanto, atenderiam aos critérios do RSAB. Hadley et al. [233] incluíram adultos diagnosticados por sintomas clínicos de rinossinusite [dois sintomas principais (secreção nasal purulenta anterior ou posterior e dor facial unilateral ou sensibilidade malar) ou um sintoma principal e um menor (dor de cabeça frontal ou febre> temperatura axilar 37,5ºC)] com duração entre sete e

Tabela 4.6.1. Antibióticos vs. placebo na Rinossinusite Aguda Pós-viral.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Garbutt 2012[5]	ERDCPC	Adultos com dor / sensibilidade em seio maxilar, secreção purulenta e sintomas de rinossinusite que não melhoraram ou pioraram após 7-28 dias	• Amoxicilina 1500mg 3 vezes ao dia por 10 dias (n=85) • Placebo (n=81)	• Diferença média entre grupos (SNOT-16) nos dias 3,7, 10 e 28 • Melhora / cura dos sintomas nos dias 3,7,10 e 28 • Dias com incapacidade de realizar atividades usuais • Recorrência no dia 28 • Efeito adverso	• SNOT-16 foi menor no dia 7 no grupo tratado com antibiótico, mas sem diferença nos dias 3 e 28 • Mais pacientes do grupo tratado com antibiótico tiveram melhora dos sintomas no dia 7, mas não nos dias 3,10 ou 28 • Sem diferença nos outros parâmetros
Meltzer 2005[6]	ERDCPC	Adultos (≥12a), diagnóstico clínico de sinusite aguda (7-28 dias)	• Amoxicilina 500mg 3 vezes ao dia por 10 dias (n=251) • Placebo (n=252) • SNFM 200 mg 1 vez ao dia com placebo à noite (n=243) • SNFM 200 mg 2 vezes ao dia (n=235)	• Escore de sintomas médio (diário) entre dias 2 e 15 • Resposta global no dia 15 • Falha do tratamento durante o período analisado • Evento adverso	• Sem diferença no escore de sintomas entre antibiótico e placebo • Sem diferença em sintoma global • Falha de tratamento em 7,2% no grupo antibiótico e 10,7% no placebo • Sem diferença em evento adverso
Merenstein 2005[7]	ERDCPC	Adulto (18a) com ao menos 1 sintoma de sinusiite (rinorreia purulenta, dor facial, pus em cavidade nasal) por pelo menos 7 dias	• Amoxicilina 1d 2x ao dia por 10 dias (n=67) • Placebo 2x dia por 10 dias (n=68)	• Relatório de melhora pelo paciente no dia 14 • Escala Likert por sentir doente (0 a 10) nos dias 3, 7 e 14 • Dias para melhora • Evento adverso	• Sem diferença de melhora no dia 14 • Sem diferença na escal Likert nos dias 3, 7 e 14 • Grupo antibiótico melhorou mais rápido (8,1 vs. 10,7 dias)
Haye 1998[8]	ERDCPC	Adultos (28-70a), prátoca por CG, secreção nasal purulenta (10-30 dias) E dor/ sensibilidade em seio maxilar	• Azitromicina 500mg 1x ao dia por 3 dias (n-87) • Placebo (n=82)	• Melhora ou cura, no dia 3-5, dia 10-12 e dia 23-27 • Recidiva no dia 27 • Evento adverso	• Sem diferença em melhora ou cura geral no dia 23-27, mas um número maior de pacientes melhorou no grupo antibiótico no dia 10-12 • Sem diferença em recidiva • Sem diferença em evento adverso
Lindbaek 1998[9]	ERDCPC	Adultos clinicamente diagnosticas com sinusite aguda E espessamneto de mucosa (≥5mm) na TC (excluída opacificação). Duração mediana dos sintomas de 10-13 dias	• Penicilina V 1320mg 3 vezes ao dia por 10 dias (n=20) • Amoxicilina 500mg 3 x ao dia por 10 dias (n=22) • Placebo (n=21)	• Número de pacientes que recuperaram ou estão muito melhores no dia 10 • EVA médio para sintomas sinusais no dia 10 • Duração da doença (sentir-se doente)	• Sem difeerença em número de pacientes que recuperaram ou melhoraram dos sintomas entre os grupos • Sem diferença em EVA entre os grupos no dia 10 • Sem diferença na duração dos sintomas
Stalman 1997[10]	ERDCPC	Adultos (15a) com sintomas de ITRS por pelo menos 5 dias. Presença de 2 dos 3 sintomas (resfriado comum, secreção purulenta dor em seio maxilar quando cabeça é fletida)	• Doxiciclina 100mg 1x ao dia por 10 dias (n=98) • Placebo (n=94)	• Dias para cura (ausência de dor) • Cura ou melhora no dia 10 e no dia 42 • Efeito colateral	• Sem diferença em tempo de melhora • Sem diferença em número de pacientes curados ou que melhoraram no dia 10 ou no dia 42 • 17 pacientesno grupo antibiótico e 2 no placebo reportaram efeitos colaterais
Van Buchem 1997[11]	ERDCPC	Pacientes com sinusite maxilar (início súbito de resfriado comum com mal-estar, cefaleia, obstrução nasal, secreção e por ao toque no seio maxilar) E radiografia anormal nas incidências de Caldwell ou Water (espessamento mucoso > 5mm, nível ar-líquido, opacificação. Duração média dos sintomas de 2,2 semanas	• Amoxicilina 750mg 3 vezes ao dia por 7 dias (n=108) • Placebo (n=106)	• Cura ou melhora substancial em 2 semanas • Melhora do escore de sintomas médio após 2 semanas (escala 1-5) • Radiografia normal na 2a semana • Recorrência após 1 ano • Efeitos colaterais	• Sem diferença em cura • Sem diferença em escore de sintomas • Radiografia normal em duas semanas foi semelhante em ambos os grupos • Mais efeitos colaterais no grupo colaterais • Sem diferença em recorrência um ano após

CT: tomografia computadorizada; ERDCPC: estudo randomizado duplo cego placebo controlado; a: anos; CG: clínico geral; SNFM: spray nasal de furoato de mometasona; SNOT-16: questionário Sino nasal Outcome Test 16; ITRS: infecção do trato respiratório superior; EVA: escala visual analógica.

28 dias e presença de níveis hidro aéreo e/ou opacificação no raio-X dos seios paranasais e cultura bacteriana positiva de uma punção sinusal. Høsøien et al. [234] incluíram pacientes com dor facial, secreção purulenta, piora dupla da doença em 10 dias de melhora inicial e neutrofilia.

Foram utilizados três tipos diferentes de antibióticos (moxifloxacina 400 mg por dia) [233], penicilina V 1320 mg três vezes ao dia [232] e amoxicilina 500 mg três vezes ao dia [232, 234] durante cinco a 10 dias. Dois estudos utilizaram placebos correspondentes, enquanto um estudo utilizou o ultrassom como comparação [234]. A cura foi definida como a resolução de sinais ou sintomas após a conclusão do tratamento, sem necessidade de intervenção adicional [233], ou a autoavaliação como se sentindo melhor ou muito melhor [232]. Melhora foi definida como melhora dos sintomas clínicos durante a fase de tratamento. Hadley et al. [233] não relataram nenhuma diferença na melhora ou cura entre antibióticos e placebo, enquanto Lindbaek et al.[232] relataram melhora significativamente maior e taxa de cura para o grupo de antibióticos. Høsøin et al. [234] compararam antibióticos com terapia de última hora e encontraram pouca ou nenhuma diferença na redução da dor entre os grupos. Embora este estudo tenha relatado uma diminuição maior no escore de dor no dia 4 no grupo de ultrassom, a diferença na redução da dor entre os grupos foi pequena (1,5 em 10).

Dois estudos podem ser combinados em uma metanálise. No estudo de Lindbaek, dois antibióticos foram avaliados e avaliados separadamente [232]. Na conclusão do tratamento (dia 6 a 10), o grupo de antibióticos (três estudos, 289 pacientes) mostrou uma taxa de cura mais alta que o placebo RR 1,36 (IC 95% 1,16-1,59, I2 = 23%) (Figura 4.6.1.) O grupo de antibióticos (três estudos, 289 pacientes) também teve mais pacientes com sintomas melhorados no terceiro dia de tratamento em comparação ao placebo (RR 1,68 IC 95% 1,04-2,71, I2 = 84%) (Figura 4.6.2). A metanálise de eventos adversos não alcançou significância em termos de mais eventos adversos no grupo de antibióticos nesses estudos (RR 1,27 IC 95% 0,87-1,86; I2 64%) (Figura 4.6.3).

4.6.3.1.2 Conclusão

Antibióticos são eficazes em um grupo seleto de pacientes com sintomas e sinais sugestivos de RSAB. A partir dos dados limitados disponíveis (dois estudos versus um), parece que especialmente a amoxicilina / penicilina (beta-lactâmicos) é eficaz e a moxifloxacina (fluoroquinolona) não é. A eficácia dos beta-lactâmicos é evidente no terceiro dia, em que os pacientes já experimentam melhora dos sintomas e continuam a ter um número maior de curas após a conclusão do tratamento. No entanto, é necessária uma seleção cuidadosa de pacientes para aqueles com RSAB para evitar o uso desnecessário de antibióticos e efeitos colaterais.

4.6.3.2 Ciclos curtos de antibióticos orais em crianças com RSAB

4.6.3.2.1. Resumo da evidência

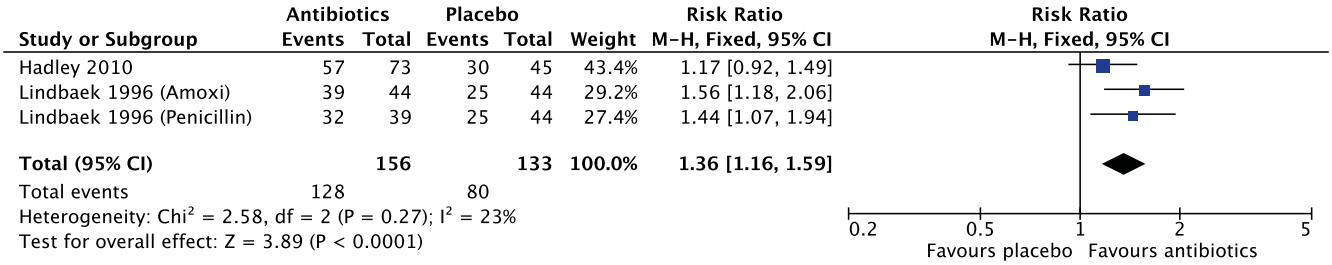
Foram incluídos estudos que envolveram crianças (<12 anos de vida) com sintomas que preenchiam os critérios para o RSAB. Apenas ensaios clínicos randomizados foram considerados. Os desfechos avaliados foram a porcentagem de pacientes que alcançaram cura ou melhora durante ou no final do período de tratamento. Dois pequenos ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, com dupla ocultação foram incluídos [235, 236]. Ambos os estudos envolveram pelo menos parcialmente crianças que apresentavam sintomas e/ou sinais sugestivos de RSAB (Tabela 4.6.2.)

Wald et al. [235] incluíram 56 crianças de um a 10 anos de idade (média de cinco anos) com RSA, incluindo uma das três características (sintomas persistentes> 10 dias, piora aguda após o dia 5 ou sintomas graves com febre ≥102ºF e secreção purulenta por três dias consecutivos). Em 24 (43%) crianças, a doença foi classificada como leve, enquanto nas demais 32 (57%) crianças foi grave. As crianças foram aleatoriamente designadas para receber amoxicilina (90 mg / kg) com clavulanato de potássio (6,4 mg / kg) ou placebo. As condições das crianças foram classificadas como cura, melhora ou falha de acordo com as regras de pontuação. Das 28 crianças que receberam o antibiótico, 14 (50%) tiveram cura, quatro (14%) tiveram melhora, quatro (14%) apresentaram falha no tratamento e seis (21%) foram excluídas. Das 28 crianças que receberam placebo, quatro (14%) apresentaram cura, cinco (18%) melhoraram e 19 (68%) apresentaram falha no tratamento. As crianças que receberam o antibiótico foram mais propensas a cura (50% versus 14%) e menos propensas a falha no tratamento (14% versus 68%) do que as crianças que receberam o placebo. Não houve divisão entre os pacientes leves e graves. Eventos adversos foram relatados em 44% das crianças que receberam antibióticos e em 4 (14%) das crianças que receberam o placebo (p = 0,014). O evento adverso mais comum foi a diarreia, que, em geral, foi autolimitada.

Ragab et al. [236] incluiram 53 crianças (<12 anos, média de cinco anos) com sintomas de ITRS> 10 dias e <28 dias com pelo menos três sintomas / sinais apontando para RSAB (secreção (com predominância unilateral) e secreção purulenta no meato médio, dor local intensa (com predominância unilateral), febre (> 38,8ºC) e mal-estar) em um estudo comparando amoxicilina 100 mg / kg / dia ao placebo. Todos os pacientes usavam irrigação salina nasal. No grupo amoxicilina, a cura clínica foi observada em 83,9% em comparação com 71% dos pacientes no grupo placebo (p = 0,22). Também não houve diferenças entre os dois grupos nos escores relatados de sintomas nasais, melhora total dos escores no dia 7 (p = 0,09 e 0,65) e no dia 14 (p = 0,29 e 0,14) e os valores médios totais do questionário PRQLQ após as duas semanas de tratamento (p = 0,06). Solução salina com placebo teve menos efeitos adversos relatados do que irrigações com solução salina nasal e amoxicilina (p = 0,005).

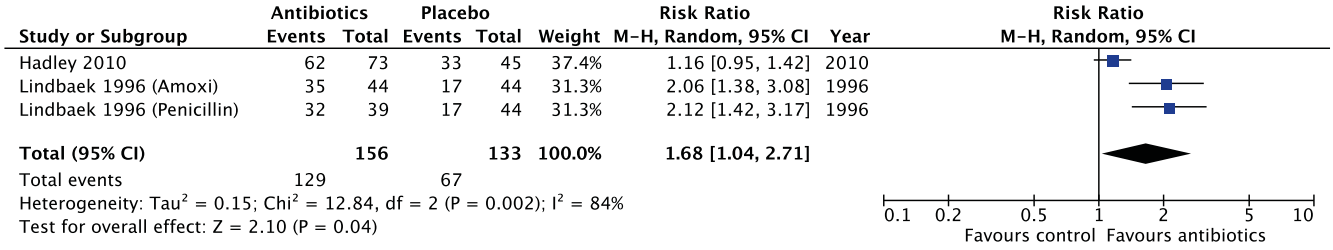
Os estudos puderam ser combinados em uma metanálise considerando a cura aos 14 dias. Embora ambos os estudos tenham favorecido antibióticos, não houve diferença significativa em relação ao placebo (RR 1,45 IC 95% 0,83-2,53, p=0,19, 2 ECR, n=118, I2=66%) (Figura 4.6.4). Os pacientes com antibióticos tiveram significativamente mais eventos adversos em comparação com o placebo (RR 2,50 IC 95% 1,43-4,37, p = 0,001, 2 ECR, n = 118, I2=0%) (Figura 4.6.5.).

Figura 4.6.1. Forest plot do efeito do antibiótico versus placebo na cura ao fim da intervenção (dia 6-10) em pacientes adultos com rinossinusite aguda bacteriana.



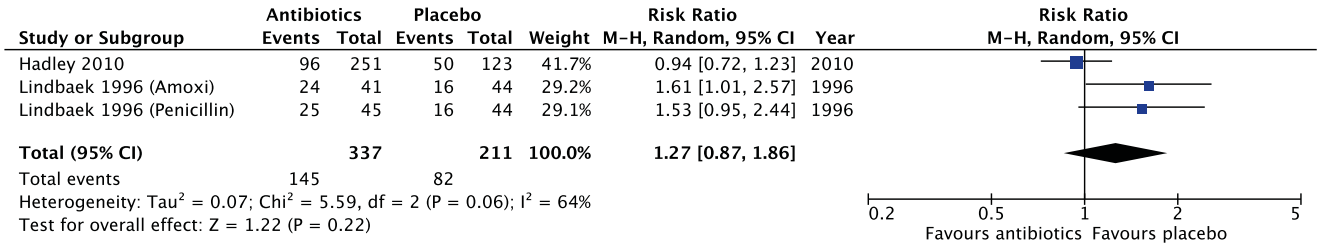
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.2. Forest plot do efeito do antibiótico versus placebo para avaliar a melhora no dia 3 de tratamento em pacientes adultos com rinossinusite aguda bacteriana.



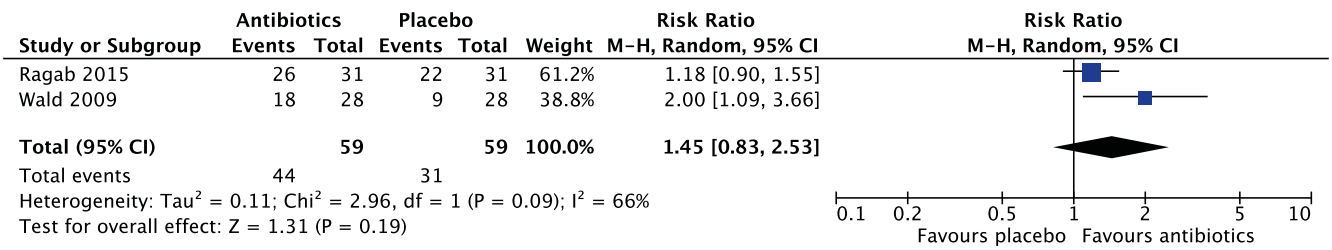
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.3. Forest plot do efeito do antibiótico versus placebo em efeitos adversos durante o tratamento em pacientes adultos com rinossinusite aguda bacteriana.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.4. Forest plot do efeito do antibiótico vs. placebo na melhora ao fim da intervenção (dia 14) em crianças com rinossinusite aguda bacteriana.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Tabela 4.6.2. Estudos clínicos randomizados duplo cego placebo-controlados para antibióticos em crianças com presumida RSAB.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Ragab 2015[236]	ERDCPC	Crianças (<12 anos, média 5 anos) com sintomas de ITRS > 10 dias, < 28 dias. Ao menos 3 sintomas/ sinais (rinorreia (com predominância unilateral) e secreção purulenta no meato médio, dor local grave (com predominância unilateral), febre (>38,8°C) e dupla piora	• Amoxicilina 100mg/kg/ dia 3 vezes ao dia com irrigação salina isotônica (n=41) • Placebo com irrigação salina isotônica apenas (n=43)	• Cura clínica no dia 14 • Escore de sintomas nasais total (TNSS) nos dias 0-7 e 7 • Escore PRQOL • Contagem de neutrófilos à citologia • Eventos adversos	• Sem diferença em cura clínica • Sem diferença no TNSS • Sem diferença no escore PR-QOL no dia 7 e 14 • Sem diferença em contagem de neutrófilos no dia 7 e no dia 14 • Eventos adversos mais comuns no grupo antibiótico
Wald 2009[235]	ERDCPC	Crianças com 1 a 10 anos (média 5 anos) (n=56, 50 avaliados), com apresentação clínica compatível com RSAB. Uma das três características (sintomas persistentes > 10 idas, sintomas de piora aguda após dia 5, ou sintomas graves com febre ≥102°F ou rinorreia purulenta por 3 dias consecutivos)	• Amoxicilina (90mg/kg) com clavulanato de potássio (6,4mg/kg) (n=22) (sem especificar quantos dias) • Placebo (n=28)	• Cura (definida pelo escore clínico de gravidade <2) ou melhora (diminuição do escore de ao menos 50%) no dia 14 • Eventos adversos	• Crianças recebendo antibiótico tiveram maior chance de cura (50% vs. 14%, p=0,01) • Maior número de eventos adversos no grupo antibiótico

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; ERDCPC: estudo randomizado duplo cego placebo controlado; PRQOL: questionário de qualidade de vida relatado pelo paciente; TNSS: escore de sintomas nasais total

4.6.3.2.2 Conclusão

Os dados sobre o efeito dos antibióticos na cura/melhora dos sintomas na RSAB em crianças são escassos. Existem apenas dois estudos com números limitados que não mostram uma diferença significativa em relação ao placebo, mas mostram uma porcentagem significativamente maior de eventos adversos. São necessários ensaios maiores para explicar a diferença entre os estudos nos quais os antibióticos na RSAB demonstraram ser eficazes (consulte o parágrafo 4.6.3.1.). Revisões sistemáticas ou metanálises do uso de antibióticos precisam levar em consideração cuidadosamente as diferentes classes de antibióticos que têm como alvo diferentes mecanismos moleculares bacterianos, da mesma forma que diferentes biológicos terão como alvo diferentes mecanismos moleculares do hospedeiro (Figura 4.6.6).

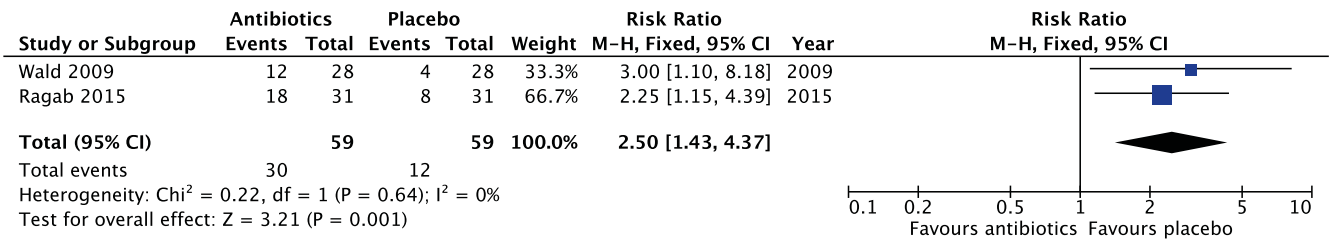
4.6.3.3 Ciclo curto de antibióticos orais em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós-viral

4.6.3.3.1 Resumo da evidência

A rinossinusite aguda pós-viral é definida como a presença de sintomas de rinossinusite aguda (RSA) persistindo por mais de 10 dias ou piorando após cinco dias [231]. Esta seção tem como objetivo avaliar a eficácia de antibióticos no grupo RSA pós- viral. Foram incluídos estudos que envolveram adultos com RSA com sintomas de pelo menos cinco dias e menos de 12 semanas (para excluir rinossinusite crônica). Apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo foram incluídos. Os estudos foram excluídos se a população do estudo atendesse aos critérios de rinossinusite aguda bacteriana (RSAB) ou se mais de 20% da população do estudo apresentasse sintomas por menos de cinco dias. A duração mínima de cinco dias foi utilizada como ponto de corte para excluir pacientes com resfriado comum. Estudos sem braço placebo, envolvendo crianças (menores de 12 anos) ou participantes com outras infecções do trato respiratório (como otite média, amigdalite ou faringite) também foram excluídos. O desfecho primário foi o número de pacientes que obtiveram cura. A cura foi definida como resolução clínica ou melhora significativa dos sintomas que não exigiram nenhuma intervenção adicional. Os desfechos secundários avaliados foram o número de dias para a cura e os efeitos adversos.

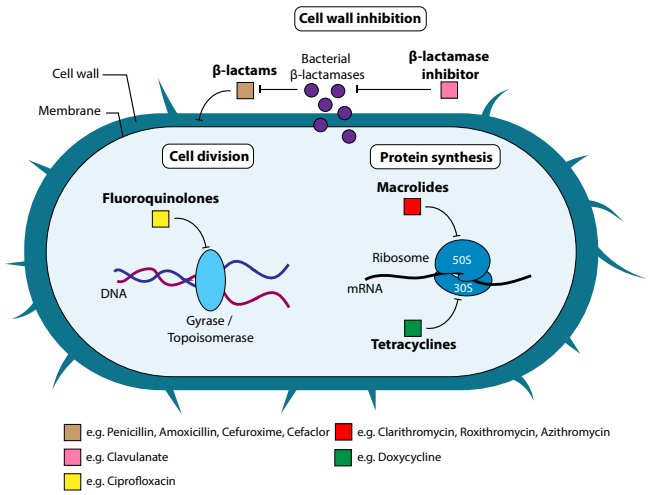
Sete estudos foram incluídos (237-243) (Tabela 4.6.1). A maioria dos estudos avaliou amoxicilina (237-239, 241, 243) e três estu-

Figura 4.6.5. Forest plost da porcentagem de pacientes que tiveram eventos adversos durante o tratamento com antibióticos vs. placebo em crianças com rinossinusite aguda bacteriana.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.6. Classes de antibióticos e alvos moleculares.



Beta-lactâmicos (p.ex Penicilina, Amoxicilina, Cefuroxima, Cefaclor) atuam interagindo com o peptidoglicano na membrana celular. Inibidores Beta-lactamase (p.ex Clavulanato) atuam nas beta-lactamases bacterianas que destroem antibióticos beta-lactâmicos. Fluorquinolonas (p.ex Ciprofloxacina) atuam na DNA-girase e na Topoisomerase IV, inibindo a separação do DNA e a divisão celular. Tetraciclinas (p.ex. Doxiciclina) inibem o 30s ribossomal, bloqueando a síntese proteica. Da mesma forma, macrolídeos (p.ex. Claritromicina, Roxitromicina, Azitromicina) atuam na 50s ribossomal bloqueando a síntese de proteínas.

dos avaliaram a penicilina V [241], doxiciclina [242] ou azitromicina [240], respectivamente. Os antibióticos foram tomados por sete a dez dias, exceto pela azitromicina (três dias) [240]. Todos os participantes apresentaram sintomas de rinossinusite aguda que preencheram os critérios da EPOS por pelo menos cinco dias. Havia três estudos que exigiram que os participantes apresentassem sintomas por pelo menos sete dias antes da randomização [237-239], enquanto um estudo exigiu 10 dias [240]. Lindbaek et al. [241] não especificaram a duração dos sintomas antes do recrutamento, mas a duração mediana da doença para os participantes após a randomização foi de 10 a 13,5 dias após o tratamento, indicando RSA pós-viral.

Garbutt et al. [237] relataram uma melhora mais acentuada no grupo de antibióticos no dia sete do tratamento em comparação ao grupo placebo. No entanto, essa diferença não foi significativa na conclusão do tratamento no dia 10. Haye et al. [240] avaliaram a azitromicina por três dias e relataram melhora mais importante no grupo de antibióticos no dia 10-12. No entanto, essa diferença não foi observada nos dias 3 ou 28. Os outros cinco estudos [238, 239, 241-243] não encontraram diferença na melhora dos sintomas ou na obtenção de cura entre os grupos a qualquer momento.

Todos os estudos, exceto um, puderam ser combinados em uma metanálise para determinar a taxa de cura no dia 10-14 (931 pacientes em sete estudos) [237, 239-243]. O uso de antibióticos não foi associado a maior cura no dia 10-14 (RR 1,06 IC 95% 0,98-1,14, I2=0%) (Figura 4.6.7).

Havia três estudos [239, 241, 243] que relataram o número de dias necessários para alcançar a cura após o tratamento. Apenas Merenstein et al. [239] relataram uma cura mais rápida para o grupo de antibióticos (mediana: oito versus 12 dias, p = 0,04). Os outros dois estudos não relataram diferenças significativas no número de dias para a cura entre os antibióticos e o grupo placebo [241, 243]. Dois estudos [239, 242], incluindo 233 pacientes, podem ser agrupados para avaliar o número de dias para alcançar a cura. O uso de antibióticos na RSA pós-viral não foi associado à cura mais rápida (SMD -0,43, IC 95% -1,02-0,16, I2 = 73%) (Figura 4.6.8.).

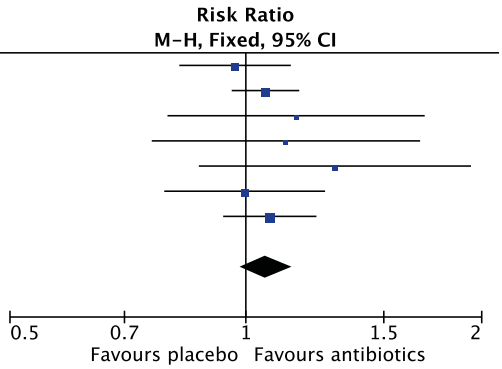
A melhora dos sintomas foi avaliada no dia 3 do tratamento em quatro estudos. Isso foi definido como desaparecimento completo / parcial dos sintomas [240], o relato do paciente se sentindo muito melhor / sem sintomas [237], não se sentindo doente no dia 3 do tratamento [241] ou sem falha do tratamento (piora ou melhora dos sintomas) no dia 3 do tratamento [238].

Quatro estudos, incluindo 907 pacientes, puderam ser agrupados para avaliar a melhora no dia 3-4 do tratamento [237, 238, 240, 241]. Houve uma tendência de que o uso de antibióticos estivesse associado a uma melhora mais importante nos dias 3-4 do trata-

Figura 4.6.7. Forest plost do efeito do antibiótico vs. palcebo para cura ao fim da intervenção (dias 10-14) em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós-viral.

	Antibiotics		Placebo			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M-H, Fixed, 95% CI**
Garbutt 2012	63	81	57	71	18.8%	0.97 [0.82, 1.14]
Haye 2000	80	86	72	82	22.9%	1.06 [0.96, 1.17]
Lindbaek 1998 (Amoxy)	17	22	14	21	4.4%	1.16 [0.79, 1.69]
Lindbaek 1998 (pen V)	15	20	14	21	4.2%	1.13 [0.76, 1.67]
Merenstein 2005	32	67	25	68	7.7%	1.30 [0.87, 1.94]
Stalman 1997	56	94	55	92	17.2%	1.00 [0.79, 1.26]
Van Buchem 1997	87	105	78	101	24.7%	1.07 [0.94, 1.23]
Total (95% CI)		**475**		**456**	**100.0%**	**1.06 [0.98, 1.14]**
Total events	350		315			

Heterogeneity: Chi² = 2.75, df = 6 (P = 0.84); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.50 (P = 0.13)



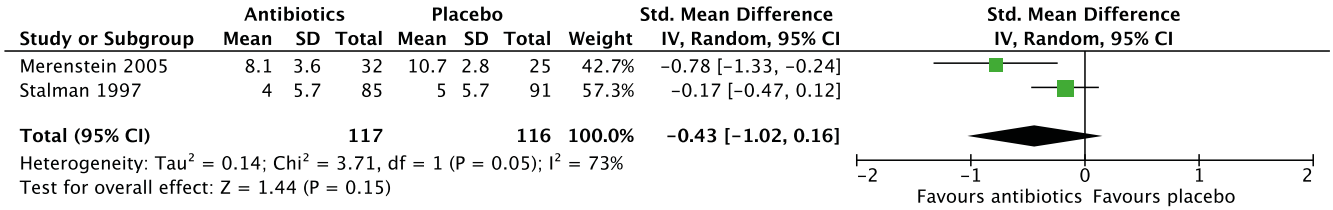
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

mento em comparação com o placebo, mas não apresentou significância (RR 1,06, IC 95% 1,00-1,12, I2 = 0%) (Figura 4.6.9)

Houve cinco estudos [237-241] que usaram medidas de desfecho relatadas pelo paciente, como SNOT-16 (237), questionário ou escore de sintomas [238-241] para medir a gravidade dos sintomas nasais, pontuados diariamente em um diário ou na linha de base. e visitas de acompanhamento. Garbutt et al. [237] descobriram, que o escore SNOT-16 era menor no grupo de antibióticos no dia 7 do tratamento, mas isso não era significativo após a conclusão do tratamento. Estudos que mediram sintomas de rinossinusite [238, 239, 241, 243] avaliaram sintomas nasais comuns, como rinorreia, congestão nasal, dor facial e sensação de enjoo. Esses sintomas foram pontuados em uma escala visual analógica ou em uma escala ordinal. Não houve diferenças na mudança geral média no escore de sintomas [238, 241] em relação à linha de base entre antibióticos e placebo. Também não houve diferença na pontuação média dos sintomas individuais entre antibióticos e placebo [239, 243]. Não foi possível combinar dados em uma metanálise. Isso indica que o uso de antibióticos não reduz significantemente a carga de sintomas da rinossinusite pós-viral.

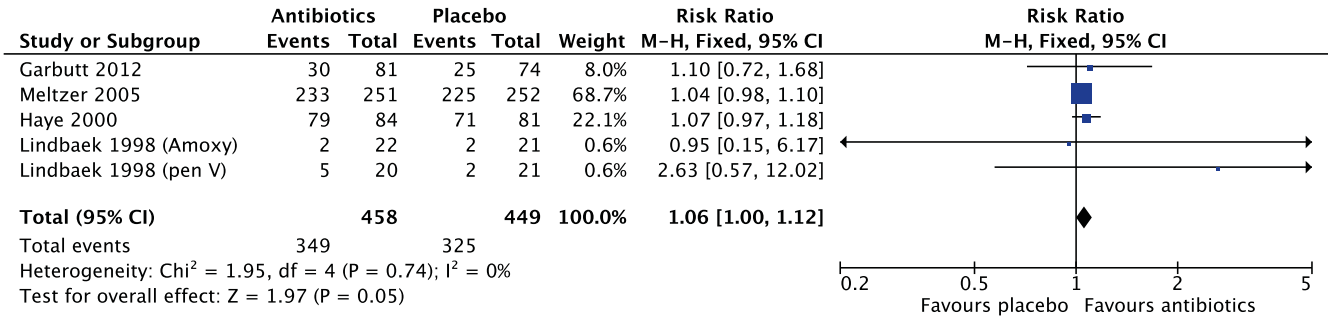
Finalmente, o grupo de antibióticos teve número significativamente maior de eventos adversos comparados ao grupo placebo, embora houvesse uma heterogeneidade importante (1341 pacientes, RR 1,77 IC 95% 1,061,54, I2 = 79%) (Figura 4.6.10)

Figura 4.6.8. Forest plost do efeito do antibiótico vs. placebo para avaliar a diferença (diferença médica) de número de dias necessários para atingir a cura após tratamento em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós-viral.



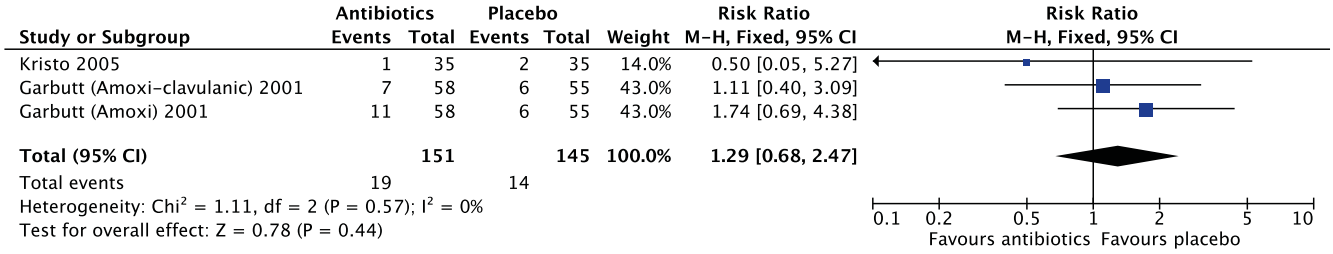
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.9. Forest plost ddo efeito do antibiótico vs. placebo para avaliar a melhroa no dia 3 de tratamento em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós-viral.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.10. Forest plost do efeito do antibiótico vs. placebo para eventos adversos durante o tratamento em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós-viral.



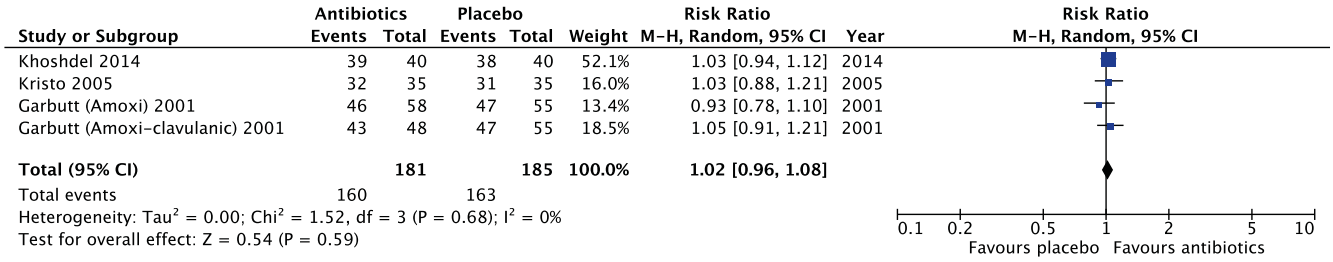
CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Tabela 4.6.3. ECR duplo cego placebo conttrolados sobre antibióticos em crianças com RSA pós-viral.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Khoshdel 2014[246]	ERC	Crianças (4-15 anos, média 7,6+/-2,86) com apresentação clínica de rinossinusite aguda pós-viral leve-moderada (infecção de via aérea superior recente, secreção pós-nasal e/ou congestão nasal) por 10-30 dias	• Amoxicilina (80mg/kg/dia) dividida em 3 doses por 14 dias com solução salina nasal (por 5 dias) e 0,25% de fenilefrina (por 2 dias) (n=50) • Irrigação nasal salina (por 5 dias) e 0,25% de fenilefrina (por 2 dias) (sem placebo oral) (n=50)	• Cura no dia 3 e 14 (crianças visitadas em casa e examinadas para completa ausência de sintomas e sinais de sinusite)	• Cura maior no grupo amoxicilina no dia 3 (85 vs. 37,5%, p<0,01), mas sem diferença nos outros tempos analisados
Kristo 2005[245]	ERDCPC	Crianças (4-10 anos) com sintomas respiratórios agudos (< 3 semanas; média 8,4+/- 5,6 dias), sugestivos de rinossinusite pós-viral (secreção e obstrução nasal, tosse, espirros) e ultrassom anormal em ao menos um dos seios maxilares (espessamento de mucosa ou secreção)	• Axetil cefuroxima em cápsulas de 125mg 2 vezes ao dia por 10 dias (n=41) • Placebo 2 vezes ao dia por 10 dias (n=41)	• Cura, melhora, sem alteração ou piora a partir dos sintomas de base no questionário clínico e na opinião dos pais no dia 14 • Diário de escore de sintomas nasais no dia 14 (total 0-6) • Evento adverso	• Sem diferença em % de cura ou melhora entre os grupos no dia 14 • Sem diferença no escore de sintomas entre os grupos do dia 1 ao 14 • Sem diferença em eventos adversos
Garbutt 2001[244]	ERDCPC	crianças (1 a 18 anos, média de idade 8 anos) com sintomas sinusais persistentes e diagnóstico clínico de rinossinusite aguda pós-viral por 10-28 dias	• Amoxicilina 40mg/kg/d 3 vezes ao dia (n=58) por 14 dias • Amoxicilina-clavulanato 45mg/kg/d 2 vezes ao dia (n=48) por 14 dias • Placebo 2 vezes ao dia por 14 dias (n=55)	• Melhora (pequena ou importante) no dia 14 • Mudança no escore de sintomas sinusais usando escore S5 (0-3) no dia 14 • Eventos adversos do tratamento	• - sem diferença na melhora no dia 14 • - sem diferença no escore de sintomas sinusaias S5 no dia 14 • - sem diferença em eventos adversos

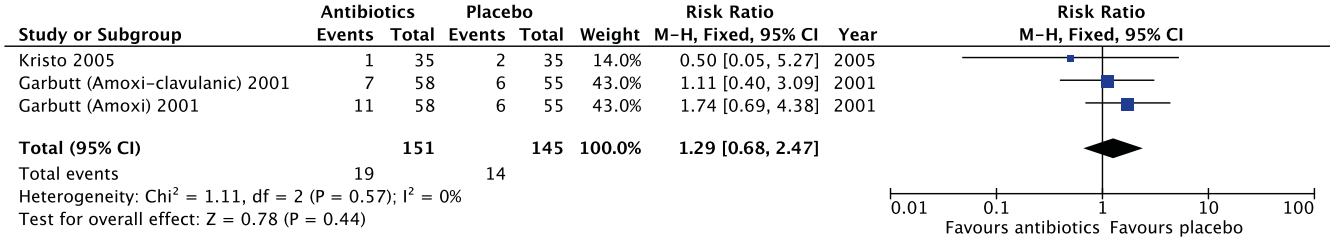
ERDCPC: estudo randomizado duplo cego placebo controlado; ERC: estudo randomizado controlado.

Figura 4.6.11. Forest plost do efeito do antibiótico vs. placebo para avaliar melhora no dia 10-14 de tratamento em crianças com rinossinusite aguda pós-viral.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.12. Forest plost do efeito do antibiótico vs. placebo para eventos adversos durante o tratamento em crianças com rinossinusite aguda pós-viral.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.3.3.2 Conclusão

Em conclusão, não há benefício em prescrever antibióticos para RSA pós-viral em adultos. Não há efeito sobre a cura ou duração da doença e há mais eventos adversos. Com base no nível moderado de evidência e no fato de que a rinossinusite pós-viral aguda é uma doença autolimitada, o grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso de antibióticos em adultos nessa situação.

4.6.3.4 Ciclo curto de antibióticos orais em crianças com rinossinusite aguda pós-viral

4.6.3.4.1 Resumo da evidência

Esta seção tem como objetivo avaliar a eficácia dos antibióticos no grupo RSA pós-viral em crianças. Foram incluídos estudos que envolveram crianças com RSA com sintomas de pelo menos cinco dias, mas menos de 12 semanas (para excluir rinossinusite crônica). Apenasestudos clínicos duplo-cego controlados foram incluídos.

Os estudos foram excluídos se uma proporção significativa da população do estudo atendesse aos critérios para RSAB ou se mais de 20% da população do estudo apresentasse sintomas por menos de cinco dias. A duração mínima de cinco dias foi utilizada para excluir pacientes com resfriado comum. Estudos sem um grupo placebo e/ou envolvendo adultos também foram excluídos. O desfecho primário foi o número de pacientes que obtiveram cura / melhora significativa em 10 a 14 dias. Os desfechos secundários avaliados foram o número de dias para a cura e os efeitos adversos.

Três estudos foram incluídos: Garbutt, 2001; Kristo, 2005; e Khoshdel, 2014[244-246]. O estudo de Garbutt continha três grupos. Dois estudos avaliaram a amoxicilina[244, 246], um amoxicilina com ácido clavulânico[244] e um cefuroxima[245]. Os antibióticos foram tomados por 10 a 14 dias. Todos os participantes apresentaram sintomas de rinossinusite aguda pós-viral que preencheram os critérios do EPOS por pelo menos cinco dias (Tabela 4.6.3.).

Khoshdel et al. (246) encontraram uma taxa de cura mais alta no grupo amoxicilina no dia 3 (85 vs. 37,5%, p <0,01), mas não houve diferença em outros momentos. Os outros dois estudos não encontraram diferença significante entre antibióticos e placebo[244, 245]. Os estudos puderam ser combinados em uma metanálise para determinar a taxa de cura no dia 10-14 (366 pacientes em três estudos) [244-246]. O uso de antibióticos não foi associado a uma maior cura / melhora significativa no dia 10-14 (RR 1,02 IC 95% 0,961.08, I2 = 0%) (Figura 4.6.11.).

Dois estudos realizados não puderam mostrar que os pacientes que receberam antibióticos tiveram mais eventos adversos significantemente comparados ao grupo placebo (RR 1,29 IC 95% 0,69-4,38, p = 0,44, 2 ensaios clínicos randomizados (3 braços), n = 296, I 2 = 0%) (Figura 4.6.12.).

4.6.3.4.2 Conclusão

O uso de antibióticos em crianças com rinossinusite aguda pós-viral não está associado a uma maior cura / melhora significativa. Embora os dois estudos que pudessem ser combinados não mostrassem significativamente mais efeitos colaterais que o placebo, estudos em adultos (ver 4.6.3.3) mostraram significativamente mais efeitos colaterais. Com base no nível moderado de evidência e no fato de a rinossinusite pós-viral aguda ser uma doença autolimitada, o grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso de antibióticos em crianças nessa situação.

4.6.3.5 Métodos que podem alterar a prescrição inadequada de antibióticos

A resistência aos antibióticos é um grande problema de saúde pública. Um fator de risco importante é o uso irracional de antibióticos, por exemplo, em pacientes com infeções comuns do trato respiratório [247-250]. A prescrição de antibióticos na Europa varia muito; a taxa mais alta em 2016 foi na Grécia (36,3 DDD por 1.000 habitantes diariamente [251]) e a menor foi na Holanda (10,4 DDD por 1.000 habitantes diariamente) [247, 248]. Taxas mais altas de resistência a antibióticos são mostradas em países com alto consumo de antibióticos (Figuras 4.6.13 e 4.6.14). Foi demonstrado que os indivíduos que receberam prescrição para um antibiótico nos cuidados primários para uma infecção respiratória ou urinária desenvolveram resistência bacteriana a esse antibiótico. O efeito é maior no mês imediatamente após o tratamento, mas pode persistir por até 12 meses [252]. Porém, mesmo em países do noroeste da Europa, proporções substancialmente mais altas de consultas resultam em mais prescrição de antibióticos do que o necessário, de acordo com o recomendado nas diretrizes, e a rinossinusite aguda presumida é uma das doenças em que as discrepâncias são maiores. Em um estudo no Reino Unido, 88% das consultas para rinossinusite resultaram em prescrição de antibiótico, sendo que os especialistas consideravam a prescrição adequada em apenas 11% [22]. O mesmo aconteceu na Holanda, onde 34% dos médicos entrevistados da atenção primária escolheram um antibiótico como tratamento para um paciente com rinossinusite aguda moderada grave [171]. Variações substanciais na prática são encontradas [22, 253].

Vários estudos avaliaram medidas que poderiam ajudar a diminuir a prescrição inadequada de antibióticos para rinossinusite aguda [254-259]. A maioria dos estudos enfatiza o treinamento das habilidades de comunicação do médico sobre o uso de antibióticos [255, 256], resposnabilida na justificativa e comparação entre pares [255, 256, 259] e o treinamento de médicos [256, 258]. O uso de um teste de proteína C reativa no local de atendimento não reduziu a prescrição de antibióticos em crianças com infecções respiratórias agudas (não graves) [254, 257].

4.6.4 Corticosteroide nasal em rinossinusite aguda pós-viral

4.6.4.1 Corticosteroide nasal na rinossinusite aguda pós-viral em adultos

4.6.4.1.1 Resumo da evidência

Esta seção tem como objetivo avaliar a eficácia dos corticosteroides nasais em adultos com RSA pós-viral. Não há estudos avaliando o efeito de corticosteroides nasais na RSAB. Os estu-

Figura 4.6.13. Consumo de antibióticos para uso geral na comunidade por grupo de antibióticos em 30 países europeus, 2013 (expresso em DDD por 1000 habitantes por dia).

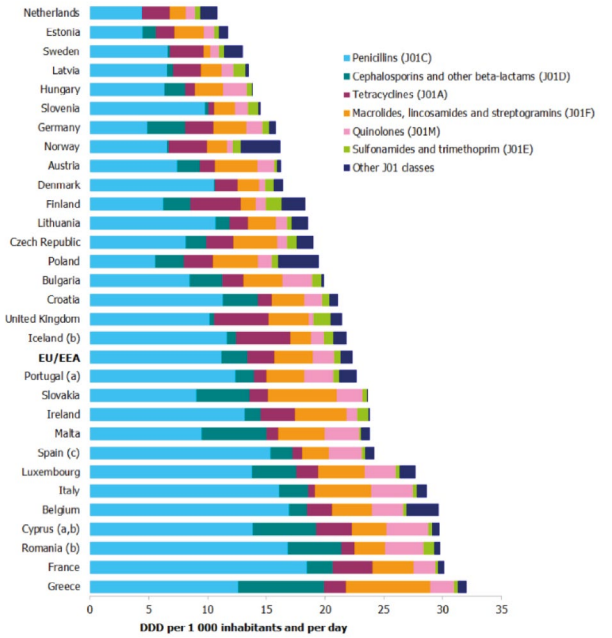
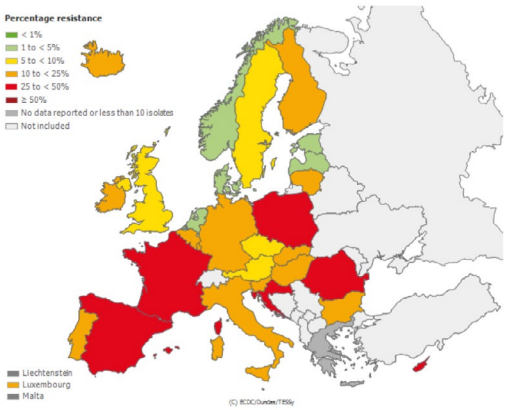


Figura 4.6.14. Proporção de resistência de isolados do *Streptococcus pneumonia* ao macrolídeo nos países participantes em 2013.



dos foram incluídos quando envolveram adultos com RSA com sintomas de pelo menos cinco dias, mas menos de 12 semanas (para excluir rinossinusite crônica). Somente estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, publicados após o ano de 1990, avaliando os efeitos dos corticosteroides nasais em pacientes que preencheram os critérios de rinossinusite aguda pós-viral foram incluídos. Pacientes com resfriado comum e rinossinusite aguda bacteriana (RSAB) foram excluídos. Corticosteroides nasais administrados no nariz e seios paranasais por qualquer método de entrega geralmente disponível na prática clínica foram incluídos. Os resultados foram considerados por tempo de cura, qualidade de vida, sintomas e eventos adversos.

Dos oito estudos incluídos nesta seção, cinco estudos [238, 260-263] foram ensaios controlados por placebo que avaliaram os efeitos dos corticosteroides nasais isolados (Tabela 4.6.4.) e três foram estudos [264] que avaliaram o efeito da adição de corticosteroides nasais ao tratamento com antibióticos (Tabela 4.6.5). Os artigos de Bachert [263] e Meltzer 2012 [261] são análises post-hoc dos dados de Meltzer 2005 [238]. Todos os estudos avaliaram principalmente pacientes que satisfaziam os critérios do EPOS para rinossinusite aguda pós-viral embora no estudo de Dolor [264] a duração de doença não foi indicada. Vários estudos avaliaram mais de uma dosagem de corticoide nasal. Estes são analisados separadamente na metanálise. Cinco estudos [260-262, 264, 265] relataram o tempo de cura ou de redução dos sintomas. Três estudos relataram um tempo reduzido para cura/redução sintomas [261, 264, 265], enquanto os outros dois não observaram o mesmo achado. Os dados foram insuficientes para metanálise. Três estudos[263,264] avaliaram o escore SNOT-20. O SNOT-20 não é validado para RSA, mas pode dar uma impressão de qualidade de vida também em doenças agudas. A metanálise não mostrou diferença significante entre o tratamento com corticosteroides nasais e placebo, embora os dados mostrassem heterogeneidade significativa (MD 0,13, IC 95% -0,04 a 0,31, p = 0,14; 4 ensaios clínicos randomizados, n=1120; Figura 4.6.14.)

Quatro estudos relataram o escore total dos sintomas [238, 260, 265, 266]. Os estudos puderam ser combinados em uma metanálise. Ambas as análises dos estudos em que o corticosteroide nasal foi o único tratamento (SMD 0,32, IC 95% 0,15 a 0,50, p = 0,0003; dois ECRs (dois grupos), n = 1860; Figura 4.6.1 4.) e o corticosteroide nasal foi adicionado a um antibiótico (que por si só demonstrou não ser eficaz (consulte o parágrafo 4.6.4.3.)) mostrou um efeito significante sobre o placebo (SMD 0,21, IC 95% 0,11 a 0,30, p <0,00001; dois ensaios clínicos randomizados, n = 1699; Figura 4.6.16.).

Alguns estudos relataram sintomas separados, nos quais a congestão nasal geralmente era significativamente melhorada no grupo de corticosteroides nasais em comparação com o placebo. Nenhuma metanálise foi realizada.

Não houve diferença nos eventos adversos nos pacientes que necessitaram de antibióticos nos estudos que avaliaram esse parâmetro (Tabelas 4.6.6.-4.6.7.).

Por fim, Svensson et al. [267] utilizaram um modelo de custo-efetividade para analisar a relação custo-efetividade do spray nasal de furoato de mometasona (SNFM) em comparação com amoxicilina ou placebo no tratamento de rinossinusite aguda pós-viral. Os custos foram menores e a qualidade de vida ajustada pelos anos de vida foram maiores com SNFM 200 µg duas vezes ao dia em comparação com amoxicilina 500 mg três vezes ao dia.

O SNFM foi custo-poupança ou custo-efetivo em comparação com amoxicilina ou tratamento não ativo nas análises de sensibilidade, independentemente da medida de qualidade de vida utilizada.

Tabela 4.6.4. Corticosteroides nasais comparados ao placebo em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós viral.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Keith 2012[260]	EDCPC	737 pacientes (idade > 12 anos) com rinossinusite aguda pós viral	• SNFF 110 microg 1 vez ao dia (n=240) por duas semanas • SNFF 110 microg 2 vezes ao dia (n=252) por 2 semanas • Placebo (n=245) por 2 semanas	Durante 1 mês: • SNOT-20 • Escore de sintoma maior diária (em escore composto por 3 sintomas individuais (congestão nasal, cefaleia/ pressão sinusal ou dor/ pressão facial, rinorreia posterior), cada usando uma escala de 0 a 3. Estas avaliações foram conduzidas duas vezes ao dia, antes das doses matinal e vespertina) • Sintomas individuais • A primeira vez para melhora dos sintomas (definida como redução de escores de sintoma individual de congestão nasal, cefaleia / pressão sinusal ou pressão/ dor facial, rinorriea posterior) • Necessidade de antibióticos • Eventos adversos	Tratamento com SNFF vs. placebo resultou em: • Sem redução significante no SNOT-20 • Redução significante no escore de sintoma maior • Significante redução na congestão • Sem diferença significante em tempo para melhora do sintoma • Sem diferença na necessidade de antibiótico • Sem diferença em eventos adversos
Meltzer 2012[261]	EDCPC	728 pacientes (idade >12 anos) com RSA pós-viral Análise post-hoc de Meltzer 2005 [238]	• SNFM 200 microg 2 vezes ao dia por 15 dias (n=234) • SNFM 200 microg 1 vez ao dia por 15 dias (n=243) • Amoxicilina 500 mg 3 vezes ao dia por 15 dias (n=248) • Placebo por 15 dias (n=246)	• MSS • Pporcentagem de dias com MSS mínimo (definido como a média de MSS matinal e vespertina ≤4) por um mês • Porcentagem de dias com congestão mínima (≤1) por 1 mês • Tempo para primeiro dia com sintomas mínimos	Tratamento com SNFM comparado ao placebo resultou em: • Redução significativa do escore de sintomas maiores de rinossinusite • Redução significativa da porcentagem de dias com MSS mínimo • Redução significativa em porcentagem de dias com congestão mínima • Antecipação significativa do primeiro dia com sintomas mínimos
Williamson 2007[262]	EDCPC	240 asultso com RSA pós-viral (207 avaliados)	• 500 mg de amoxicilina 3 vezes ao dia por 7 dias e 200 microg de budesonida em cada narina 1 vez ao dia por 10 dias (n=46) • 500 mg de amoxicilina 3 vezes ao dia por 7 dias (n=54) 200 microg de budesonida em cada narina uma vez ao dia por 10 dias (n=56) • Placebo (n=51)	• Proporção de pacientes que tinham sintomas durando 10 dias ou mais • Tempo de cura (gráfico) • % de curados no dia 10 • Escore total de sintomas	Sem diferença de efeito em nenhum grupo tratado comparado ao placebo em todos os parâmetros
Bachert 2007[263]	Análise post-hoc de Meltzer 2005[238] apesar que a dosagem indicada aqui era o dobro do estudo original (200 microg 2 e 4 vezes ao dia comparado a 1 a 2 vezes ao dia no estudo de Meltzer 2005 [238]	340 pacientes (331 analisados) com RSA pós-viral	• SNFM 200 microg 2 vezes ao dia por 15 dias (n=81) • SNFM 200 microg 4 vezes ao dia por 15 dias (n=84) • Amoxicilina 500mg 3 vezes ao dia por 10 dias (n=84) • Comprimidos e spray nasal placebo (n=82)	• SNOT-20 • Escores gerais	Tratamento com SNFM comparado ao placebo resultou em: • Melhora significante no SNOT-20 • Melhora significante na resposta dos escores gerais ao tratamento

Tabela 4.6.4. Corticosteroides nasais comparados ao placebo em pacientes adultos com rinossinusite aguda pós viral (continuação).

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Meltzer 2005[238]	EDCPC	RSA pós-viral (n=981)	• SNFM 200 microg uma vez ao dia por 15 dias (n=243) • SNFM 200 microg duas vezes ao dia por 15 dias (n=235) • Amoxicilina 500 mg 3 vezes ao dia por 10 dias (n=251) • Comprimidos e spray nasal placebos (n=252)	• MSS médio matinal / vespertino do dia 2 a 15 durante o período de tratamento • Média de escore de sintomas maiores, escore de sintomas total, e escores individuais (média dos escores matinal e vespertino) para cada sintoma avaliado diariamente e semanalmente • Avaliação de segurança incluiu recorrência da doença durante o seguimento e monitoramento dos eventos adversos	• SNFM 200 microg 2 vezes ao dia levou a melhora significativa dos sintomas quando comparado a amoxicilina e placebo • SNFM 200 microg 1 vez ao dia produziu melhora significativa dos sintomas versus placebo • A incidência dos eventos adversos durante o tratamento foi semelhante entre os grupos

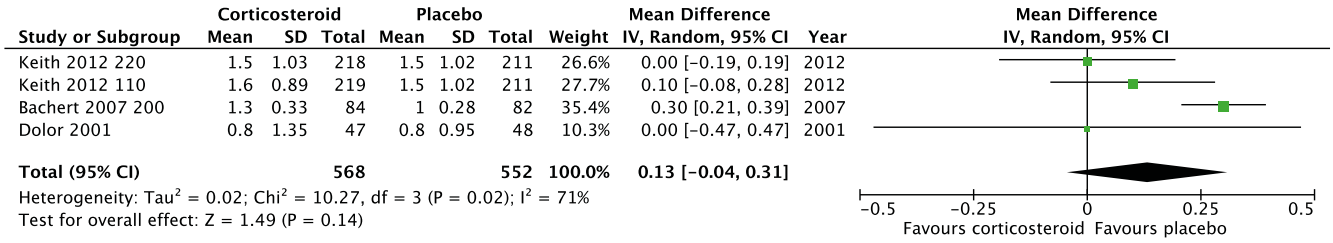
RSA: rinossinusite aguda; EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado; SNFF: spray nasal de furoato de fluticasona; MSS : média de escore de sintomas maiores de rinossinusite; SNOT-20: teste de resultado sino-nasal-20.

Tabela 4.6.5. ECR duplo cego placebo conttrolados sobre antibióticos em crianças com RSA pós-viral.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Nayak 2002[265]	EDCPC	967 pacientes com rinossinusite pós-viral	• SNFM 400 microg 2 vezes ao dia por 21 dias (n=324) • SNFM 200 microg 2 vezes ao dia por 21 dias (n=318) • Placebo nasal por 21 dias (n=325) Todos os pacientes: amoxicilina / clavulanato de potássio 875 mg, 2 vezes ao dia, por 21 dias	• Melhora média em escores de sintomas diário (0-3) para sintomas totais, cefaleia, dor facial, congestão, rinorreia purulenta, secreção pós-nasal e tosse, por 15 dias • Resposta ao tratamento geral (0-5) no dia 21 • Começo da melhora • TC no dia 21 • Eventos adversos	Tratamento com SFFM 400 e 200 2 vezes ao dia comparados ao placebo resultaram em significativa: • Redução mais acentuada no escore de sintomas totais e congestão do que o placebo • Maior redução em dor facial, rinorreia e secreção pós-nasal que o placebo • Melhora terapêutica significativamente mais acentuada no dia 21 quando comparado ao placebo • Início mais rápido do começo de melhora dos sintomas • -Eventos adversos comparáveis • Sem diferença em TC, eventos adversos ou cortisol plasmático
Dolor 2001[264]	EDCPC	95 patientes com RSA, sintomas agudos naossinusais e história de rinite crônica recorrente (92 avaliados) (duração dos sintomas não está clara)	• SNPF 2 jatos 2 vezes ao dia • Spray nasal de placebo uma vez ao dia por 21 dias (n=48) Todos receberam 250mg de axetil de cefuroxima 2 vezes ao dia por 10 dias e 2 jatos de hidroclorido de xilozolina em cada narina 2 vezes ao dia por 3 dias	• Tempo para sucesso clínico (pacientes reportaram cura ou melhora substancial) • Escore de sintomas sinusais • SNOT-20 • SF-12 • Performance ao trabalho média	Pacientes usando SNPF tiveram: • Tempo significantemente mais curto para sucesso clínico • Melhor performance no trabalho • Sem diferenças significativas nos sintomas nasossinusais
Meltzer 2000[266]	EDCPC	407 pacientes com RSA pós-viral	• SNFM 400 microg, 2 vezes ao dia (n=200) • Spray nasal de placebo, 2 vezes ao dia por 21 dias (n=207) Todos os pacientes: amoxicilina/clavulanato 875mg 2 vezes ao dia	• Escore de sintoma diário (0-3) para cefaleia, dor facial, congestão, rinorreia purulenta, secreção pós-nasal e tosse • Resposta geral ao tratamento (0-5) no dia 21 • TC no dia 21 • Eventos adversos	• Diminuição mais significativa do escore de sintoma total, cefaleia, congestão e dor facial comparado ao placebo • Sem diferença nos outros parâmetros • Sem diferença relacionada aos eventos adversos

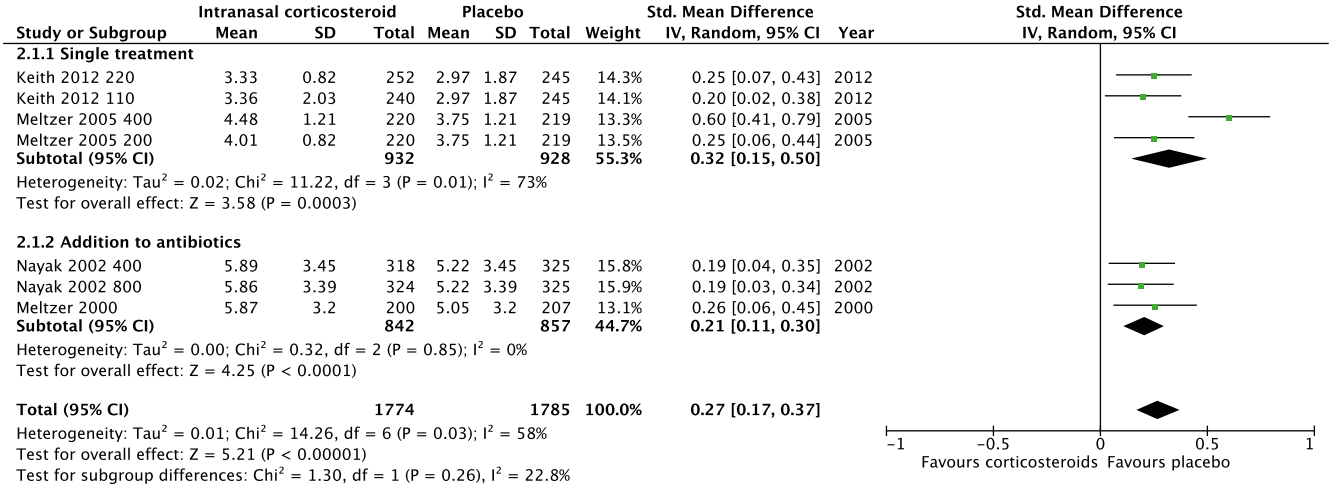
TC: tomografia computadorizada; EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado; SNPF: spray nasal de proprionato de fluticasona; SNFM: spray nasal de furoato de mometasona; SF-12: questionário de qualidade de vida curto de 12 itens; SNOT-20: teste de resultado sino-nasal 20

Figura 4.6.15. Forest plost dos efeitos dos corticosteroides intranasais vs. placebo na mudança do escore de SNOT-20 de base em pacientes com rinossinusite aguda pós-viral.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.16. Forest plost no efeito dos corticosteroides intranasais vs. placebo na mudança do escore basal de sintoma total em pacientes com rinossinusite aguda pós-viral.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.4.1.2 Conclusão

Os corticosteroides nasais são eficazes na redução da pontuação total dos sintomas em adultos que sofrem de uma rinossinusite aguda pós-viral. No entanto, o efeito é pequeno. Não foi demonstrado que os corticosteroides nasais afetam a QV. Nós rebaixamos as evidências devido à alta heterogeneidade. A rinossinusite pós-viral aguda é uma doença autolimitada. Com base na qualidade moderada das evidências e no pequeno tamanho do efeito, o comitê diretor do EPOS2020 aconselha apenas prescrever um corticosteroide nasal quando a redução dos sintomas da rinossinusite aguda pós-viral é considerada necessária.

4.6.4.2 Corticosteroide nasal em rinossinusite aguda pós-viral em crianças

4.6.4.2.1 Resumo da evidência

Esta seção tem como objetivo avaliar a eficácia dos corticosteroides nasais em crianças com RSA pós-viral. Não há estudos avaliando o efeito do corticoide nasal na RSAB. Os estudos foram incluídos se envolvessem crianças com RSA com sintomas por pelo menos cinco dias, mas menos de 12 semanas (para excluir rinossinusite crônica). Foram identificados dois estudos, um DCCR e um simples cego [268, 269]. Ambos avaliaram o uso de corticosteroides nasais com antibióticos. Ambos os estudos encontraram uma diminuição significantemente dos sintomas e em um estudo mais crianças foram curadas (21/50 versus 2/50) (Tabela 4.6.8.).

4.6.4.2.2 Conclusão

Os corticosteroides nasais parecem ser eficazes na redução do escore total de sintomas em crianças que sofrem de rinossinusite aguda pós-viral, quando adicionados aos antibióticos (ineficazes). A rinossinusiate aguda pós-viral é uma doença autolimitada. Com base na qualidade muito baixa das evidências, o comitê diretor do EPOS2020 não pode aconselhar o uso de corticosteroides nasais em crianças com rinossinusite aguda pós-viral.

Tabela 4.6.6. Lisados bacterianos em crianças com rinossinusite aguda pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Barreto 1998 (283)	EDCPC	Crianças de 18 meses a 9 anos, com RSA	• OM-85-BV (3,5mg) (n=26) • Placebo (n=30) diário por 10 dias Ambos os grupos receberam amoxicilina/ ácido clavulânico (40/10mg/kg) diário em 3 doses por 21 dias	• Melhora • Convalescência	• Grupo tratado com OM-85-BV melhorou mais rápido do que o placebo (5,56+/-4,98 vs. 1-+8.49, p<0,05 • Grupo tratado com OM-85-BV teve convalescência sinigicativamente mais rápido comparado ao placebo (15,38 +/- 8,91 vs. 20,28 +/- 7,17; p<0,05)

EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado.

Tabela 4.6.7. Homeopatia para rinossinusite aguda pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Zabolotnyi 2007(285)	EDCPC	Adultos com sinusite maxilar aguda confirmada radiograficamente (n=133)	Sinfrontal (n=57) vs. placebo (n=56); uma drágea por hora até primeira melhora (max. 12 drágeas por dia). Após primeiro sinal de melhora ou dia 3, 2 drágeas 3 vezes ao dia Drágeas tinham que ser derretidas lentamente na boca por pelo menos 30 minutos antes ou após as referições	Avaliado no dia 0, 7, 14 e 21 • SSS • Cura radiográfica • Cura clínica • Melhora de estado de saúde (EQ-VAS) • Habilidade de trabalhar ou fazer atividades usuais • Evolução do tratament	• Houve significativa redução de SSS comparado ao placebo (5,8 +/-2,3 [6,0] pontos vs. 2,3 +/- 1,8[2,0] pontos; p<0,0001) • Em 3 semanas, 68,4% dos que tomaram a medicação tiveram remissão completa dos sintomas vs, 8,9% dos pacientes placebo • Melhora radiográfica substancial foi observada num número de pacientes significativamente maior no grupo sinfrontal comparado ao placebo (77,2% vs. 21,4%; p<0,0001) • -No dia 7, 52,6% dos pacientes do grupo sinfrontal estiveram capacitados de realizar atividades diárias comparados a 17,9% do grupo controle • A mudança média de EQ-VAS foi significativamente diferente no grupo sinfrontal comparado ao grupo placebo (17,3 +/- 9,1 vs. 6,2+/- 8,1, p<0,01)

EBCPB: estudo duplo cego placebo controlaado; EQ-VAS: escore Euroqol visual analógico; SSS: escore de gravidade para sinusite.

Tabela 4.6.8. corticosteroide nasal em adição ao antibiótico oral em crianças com rinosinusite aguda pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Rahmati 2013[268]	ERC	100 crianças, a maioria com RSA pós-viral (2 a 14 anos)	• Amoxicilina 80 a 100mg/ kg/dia com SNFP 50 microg por narina 2 vezes ao dia diariamente por 14 dias (n=50) • Amoxicilina 80 a 100 mg/ kg/dia por 14 dias (n=50)	Em 10-14 dias: • Cura • Escore de sintomas total (0-50)	No grupo que recebeu amoxicilina e SNPF comparado ao grupo com apenas amoxicilina: • Número significativamente maior de pacientes curados • Escore de sintomas foi significativamente menor
Barlan 1997[269]	EDCPC	151 crianças (89 avaliadas), a maioria com RSA pós-viral (idade média 7 anos)	• Spray de budesonida nasal 50 microg em cada narina 2 vezes ao dia por 3 semanas (n=43) • Spray nasal placebo, 50 microg em cada narina 2 vezes por dia por 3 semanas (n=46) Todos os pacientes receberam amoxicilina/ clavulanato de potássio, 40mg/ kg/dia 3 vezes ao dia por 3 semanas	Avaliação nas 3 primeiras semanas: • Cartão de anotação diário (preenchido pelos pais), com escore de sintomas que incluiam rinorreia purulenta, tosse e presença de febre e de cefaleia (0-3)	O grupo com budesonida, comparado ao placebo, apresentou: • Melhora significativamente mais importante nos escores de tosse e rinorreia no final da segunda semana, mas não na primeira ou na terceira semana

RSA: rinossinusite aguda; EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado; SNPF: spray nasal de proprionato de fluticasona; ERC: estudo randomizado cego.

4.6.5 Corticosteroides orais

4.6.5.1 Resumo da evidência

Os corticosteroides sistêmicos podem ser eficazes ao atenuar a resposta inflamatória. A administração sistêmica de corticosteroides pode ter vantagens sobre o uso nasal, como início de ação mais rápido, níveis terapêuticos mais altos e ausência de risco de pouca absorção medicamentosa devido à congestão nasal/bloqueio sinusal. Em 2014, uma revisão Cochrane da terapia sistêmica com corticosteroides sistêmicos para rinossinusite aguda sugeriu que os corticosteroides orais em combinação com antibióticos podem ser modestamente benéficos para o alívio a curto prazo dos sintomas na rinossinusite aguda [270].

Foram analisados quatro estudos duplo-cego, controlados com placebo, que avaliaram o efeito de 3-7 dias de corticosteroides sistêmicos (dose variável) em pacientes portadores principalmente de rinossinusite aguda pós-viral (Tabela 4.6.9.) [271-274]. Em três estudos, o corticosteroide sistêmico esteve combinado com antibióticos [272-274], em um foi administrado sem antibióticos [271].

Os critérios de inclusão não foram muito claros na maioria dos estudos, mas a maioria dos pacientes parecia ser portador de rinossinusite aguda pós-viral, embora o estudo de Klossek incluísse pacientes com menos de cinco dias de sintomas (resfriado comum).

Dois estudos analisaram a recuperação em 7-14 dias e não encontraram diferenças [271, 274].

Três estudos avaliaram a proporção de pacientes com resolução de dor facial nos dias 4-7 após o início do tratamento; esses estudos puderam ser combinados em uma metanálise, mostrando um RR (risco relativo) de 1,17 (IC 95% 1,05-1,30), DR (diferença relativa) de 0,11 (0,03-0,18), incluindo 633 pacientes (Figura 4.6.17.) e mostraram uma resolução significativamente mais alta da dor facial 4-7 dias após o início do tratamento com corticosteroide sistêmico que com o placebo. As diferenças foram, no entanto, pequenas, e notavelmente quase dois terços dos pacientes tratados com placebo não apresentaram sintomas após o tratamento (197/316). O efeito dos corticosteroides sistêmicos em comparação com o placebo não foi encontrado 10 a 14 dias após o início do tratamento.

Dois estudos puderam ser combinados para avaliar a proporção de pacientes com resolução da secreção nasal no dia 4-7 após o início do tratamento, não mostrando diferenças significativas na resolução da secreção nasal no dia 4-7 (RR de 1,24 (IC 95% 0,88 -1,74), 387 pacientes (Figura 4.6.18.)). Aqui também, a recuperação espontânea foi alta (72%).

4.6.5.2 Conclusão

Em conclusão, a rinossinusite aguda pós-viral é uma doença autolimitada.

Corticosteroides sistêmicos, com ou sem antibióticos, não têm efeito positivo na recuperação em 7-14 dias. Há um efeito pequeno, mas significativo, de corticosteroides sistêmicos versus placebo na dor facial nos dias 4-7 após o início do tratamento. Não há estudos comparando corticosteroides sistêmicos a corticosteroides nasais. A qualidade da evidência é baixa. Com base nas evidências, nos números necessários para o tratamento e nos possíveis efeitos colaterais dos corticosteroides sistêmicos, o grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes que sofrem de rinossinusite aguda pós-viral. Não há dado suficiente em pacientes com RSAB para aconselhar sobre o uso de corticosteroide sistêmico no tratamento de RSAB.

4.6.6 Anti-histamínicos (orais e locais)

4.6.6.1 Resumo da evidência

Embora existam alguns dados mostrando a eficácia de anti-histamínicos no resfriado comum (ver 4.6.2.), encontramos um estudo em crianças avaliando a adição de oximetazolona nasal e xarope oral contendo bromfeniramina e fenilpropanolamina versus placebo à amoxicilina oral por 14 dias. As respostas ao tratamento foram semelhantes entre os dois grupos. Os autores concluíram que o anti-histamínico e o descongestionante não precisa ser administrado à criança com sinusite maxilar aguda [275]. Além disso, um desses estudos em adultos foi concluído em rinossinusite aguda bacteriana. Braun e colaboradores [276] avaliaram o uso de anti-histamínicos na rinossinusite aguda bacteriana (Tabela 4.6.10.). Este estudo envolveu 139 pacientes com histórico de rinite alérgica que foram diagnosticados com rinossinusite aguda bacteriana. Esse diagnóstico foi realizado mediante a visualização de rinorreia purulenta ou purulência observada no meato médio no exame. Esses pacientes foram randomizados para receber Loratadina (10 mg) ou placebo por 28 dias. Cada grupo também recebeu o seguinte: 14 dias de antibióticos e 10 dias de corticosteroides. Os resultados foram avaliados no final do tratamento, e a adição de anti-histamínicos diminuiu significativamente a obstrução nasal (DM – diferença média = -0,58; IC95% = -0,85- -0,31, p <0,01), mas não reduziu a pontuação total dos sintomas (DM = −1,25; IC95% = -2,77-0,27, p = 0,11) ou sintomas de rinorreia (DM = −0,06; IC95% = −0,37-0,25, p = 0,71). Resultados semelhantes foram observados no dia 14 com a adição de anti-histamínicos, houve diminuição significativa da obstrução nasal (DM = -0,34; IC95% = -0,64- -0,04, p = 0,02), mas não reduziu a pontuação total dos sintomas (DM = -0,26; IC95% = -3,1-0-0,59, p = 0,18) ou sintomas de rinorreia (DM = -0,12; IC95% = -0,39-0,15, p = 0,39).

4.6.6.2 Conclusão

Em conclusão, existem dois estudos avaliando anti-histamínicos versus placebo, associados a antibióticos; um em adultos com RSAB e outro em crianças com RSA pós-viral. Ambos os estudos não mostraram efeito aditivo de anti-histamínicos sobre o tratamento administrado. Com base na qualidade muito baixa das evidências, o grupo diretor do EPOS2020 não pode aconselhar o uso de anti-histamínicos em RSA pós-viral e RSAB.

4.6.7. Anti-leucotrienos

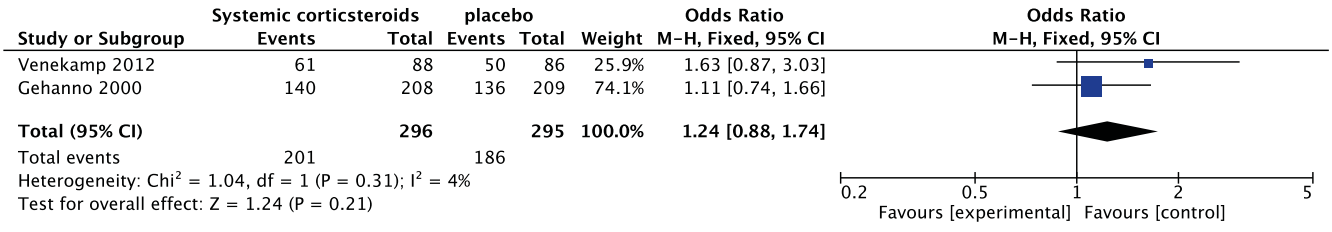
Não há evidências de ensaios clínicos randomizados para o uso de anti-leucotrienos no controle de resfriados, RSA pós-viral ou RSAB.

Tabela 4.6.9. Estudos comparando os corticosteroides sistêmicos vs. placebo em pacientes com principalmente rinossinusite aguda pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Venekamp et al. 2012[271]	EDCPC	185 pacientes com rinossinusite aguda pós-viral (174 avaliados)	• Prednisolona 30mg/dia por 7 dias (n=88) • Placebo por 7 dias (n=86)	• A proporação de pacientes com resolução dos sintomas (dor ou pressão facial, congestão ou obstrução nasal, rinorreia posterior, rinorreia anterior, qualidade ruim de sono, tosse e produtividade reduzida) no dia 7 • SNOT-20 nos dias 1, 7 e 14 • Duração mediana dos sintomas	Sem efeitos benéficos clinicamente relevantes
Ratau 2004[272]	EDCPC	42 pacientes com RSA pós-viral	• Betametasona 1 mg oral uma vez ao dia por 5 dias (n=21) • Placebo por 5 dias (n=21) Todos os pacientes receberam amoxicilina - ácido clavulânico 625mg oral, 3 vezes ao dia por 5 dias	• Mudança no efeito de tratamento durante a terapia, avaliados pelos valores de inclinação baseados no escore de sintoma diário (cefaleia, dor facial, congestão nasal e tontura) por 5 dias • Porcentagem de pacientes com dor à percussão e secreção nasal no dia 6 • Uso de paracetamol pelos 6 dias	Betametosano vs. placebo resultou em: • Redução significativamente mais importante em cefaleia (melhora nenhuma/ leve vs. melhora moderada / intensa) e dor facial, congestão nasal e tontura (ausência vs. presença de sintomas) • Número de pacientes significativamente menor com dor à percussão e secreção nasal no dia 6 • Sem diferença significativa em dose de paracetamol tomada
Klossek 2004[273]	EDCPC	289 pacientes com resfriado comum / rinossinusite aguda com sintomas por < 5 dias (prednisona n=142; placebo n=147)	• Predsinona (40-60kg de peso: 40mg; 60-80kg de peso: 6mg; >80kg de peso: 80mg), por 3 dias (n=142) • Placebo (n=147) Ambos grupos tratados com cefpodoxima 100mg 2x ao dia por 10 dias	• Diferença média de intensidade de dor, obstrução nasal (EVA) comparado à condição basal no dia 1-3 • Paracetamol no dia 1-3	Prednisona vs. placebo resultou em: • Redução significativa na diferença média de intensidade de dor, obstrução nasal e uso de paracetamol nos dias 1-3
Gehanno 2000[274]	EDCPC	417 pacientes adultos com principalmente rinossinusite pós-viral	• 8mg de metilprednisolona 3 vezes ao dia (n=208) por 5 dias • Placebo 3 vezes ao dia (n=209) por 5 dias Todos os pacientes receberam amoxicilina-clavulanato 3 vezes ao dia por 5 dias e metade recebeu por 10 dias	• Resolução clínica e/ou radiológica no dia 14 • Dor craniofacial e secreção nasal no dia 4	24mg de metilpredsinolona vs. placebo resultou em: • Sem diferença em recuperação • Redução significativa da dor craniofacial mas não da secreção nasal no dia 4

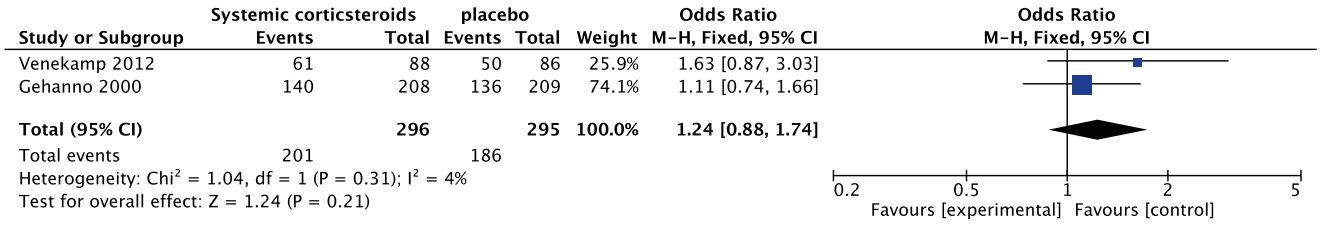
EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado; EVA: escala visual analógica.

Figura 4.6.17. Proporção de pacientes com resolução da dor facial após 4-7 dias de tratamento com corticosteroide sistêmico vs. placebo.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

Figura 4.6.18. Proporção de pacientes com resolução da secreção nasal após 4-7 dias de tratamento com corticosteroide sistêmico vs. placebo.



CI, confidence interval; M-H, Mantel Haenszel.

4.6.8 Descongestionantes nasais

4.6.8.1 Resumo da evidência

Os descongestionantes são comumente recomendados por médicos da atenção primária à saúde, bem como por otorrinolaringologistas, como parte do tratamento da RSA. Embora as evidências atuais sugiram que doses múltiplas de descongestionantes possam ter um pequeno efeito positivo nas medidas subjetivas de congestão nasal em adultos com resfriado comum [201], seu uso na RSA teve uma investigação limitada. Revisamos sistematicamente descongestionantes / vasoconstritores nasais na RSA. Estudos que analisaram RSAB ou rinossinusite pós-viral foram incluídos. O resfriado comum foi excluído. Identificamos um estudo randomizado controlado (ERC) que avaliou o impacto de descongestionantes nasais no resultado clínico da RSA pós-viral em adultos. Inanli et al. [277] examinaram o efeito de vários agentes tópicos diferentes em 60 pacientes com RSA pós-viral (como descrito no artigo, embora os autores mencionem sobre RSAB) na depuração mucociliar (DMC). O escore final da DMC do grupo oximetazolina, obtido após três semanas, não foi significativamente diferente de qualquer outra intervenção. No grupo oximetazolina, no entanto, houve uma melhora significativa nos escores da DMC durante toda a duração do tratamento. Curiosamente, independentemente da intervenção, os pacientes com RSA pós-viral continuaram a ter escores de DMC significativamente mais baixos em comparação a controles saudáveis após três semanas de tratamento. Este estudo foi limitado pelo fato de os escores da DMC entre os grupos terem sido significativamente diferentes na condição nasal. A pontuação inicial da DMC no grupo oximetazolina foi significativamente maior do que nos outros grupos, portanto, qualquer melhoria observada nesse grupo pode ser atribuída ao erro no tipo 1.

4.6.8.2 Conclusão

Nos adultos, os descongestionantes nasais da rinossinusite aguda pós-viral podem ser eficazes para melhorar a depuração mucociliar durante toda a fase aguda da doença, mas são necessários mais ensaios clínicos randomizados. Não foram realizados estudos avaliando o efeito da resolução ou redução dos sintomas da RSA. Com base na ausência de dados clinicamente relevantes, o grupo diretor do EPOS2020 não pode

Tabela 4.6.10. Anti-histamínicos na RSAB e RSA pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Braun 1997[276]	ECR, controlado por placebo	130 adultos com rinite alérgica e RSAB	• Loratadina (10mg) 4 vezes ao dia por 28 dias (n=71) • Placebo 4 vezes ao dia por 28 dias (n=68) Todos os pacientes rebeberam: amoxicilina/ clavulanato (2g/ dia) por 14 dias + prednisona 40mg 4 vezes ao dia por 4 dias e 20mg por 4 dias	Avaliados por 28 dias: • Escore de sintomas total • Obstrução nasal • Rinorreia • Espirros • Prurido nasal • Tosse	Aos 28 dias: • Sem diferença no escore de sintomas total • Sem diferença em obstrução nasal • Sem diferença em outros sintomas
McCormick 1996[275]	EDCPC	68 crianças (idade 6-16) com rinossinusite aguda pós-viral	• Oximetazolina nasal e xarope oral contendo bronfeniramina e fenilpropanolamina (dose dependente da idade) (n=34) • Olacebo (n=34) Todas as crianças receberam amoxicilina 3 vezes por dia com dose dependendo do peso	Avaliação no dia 3 e 14: • Escore de sintomas médio	Sem diferença entre os grupos tratados

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; ECR: estudo clínico randomizado.

aconselhar sobre o uso de descongestionantes na rinossinusite aguda pós-viral.

4.6.9. Salina

4.6.9.1 Resumo da evidência

Irrigação e sprays com soro fisiológico são comumente recomendados por médicos da atenção primária à saúde, bem como por otorrinolaringologistas, como parte do tratamento da RSA.

Identificamos três ensaios clínicos randomizados que avaliaram o impacto das irrigações / sprays de soluções salinas nasais nos resultados clínicos em pacientes adultos com RSA. Estudos que incluíram RSAB ou rinossinusite pós-viral foram incluídos. Os estudos foram diferentes em desenho, duração e medidas de resultados. Ambos os estudos relataram ausência de efeito (Tabelas 4.6.11. e 4.6.12.).

Adam et al. [278] examinaram 75 adultos com RSAB em um ECR parcialmente cego. O spray nasal salino hipertônico e isotônico, usados três vezes ao dia, foram comparados um ao outro. O estudo não encontrou diferença nos sintomas entre os grupos no dia 3 da doença e nenhuma diferença entre os grupos na duração da recuperação. Rabago et al. [279] examinaram em um ECR não cego o uso diário de solução salina hipertônica de alto volume (150 ml por lado) em pacientes com RSA pós-viral e RSC. Oitenta por cento da população do estudo teve um diagnóstico de RSA pós-viral, portanto, este estudo foi incluído. Os resultados foram medidos em seis semanas, três meses e seis meses. Os resultados em seis semanas foram incluídos, por serem o mais próximo do período de tempo de sintomas de RSA. O grupo de intervenção não apresentou melhora significativa em seu Índice de Incapacidade de Rinossinusite (RSDI), Avaliação da Gravidade do Seio (SIA) e pontuação no SF12. Gelardi et al. [280] avaliaram a diferença entre a eficácia de dois sistemas de irrigação em 20 pacientes com rinossinusite aguda (presumida pós-viral) e que foram tratados adicionalmente com levofloxacina 500 mg / dia por 10 dias e nafazolina tópica (dois jatos em cada narina) duas vezes por dia durante sete dias. Os pacientes foram aleatoriamente randomizados para uma seringa nasal (solução salina de 10 ml, três vezes ao dia por 14 dias) ou para um sistema de irrigação com solução salina morna de alto volume (250 ml) duas vezes ao dia por 14 dias. A irrigação com solução salina morna de alto volume nasal em comparação com 10 ml de solução salina resultou em número significativamente menor de pacientes com rinorreia purulenta em sete dias e significativamente menos gotejamento pós-nasal em sete e 14 dias. Não houve diferenças na obstrução nasal à rinomanometria.

4.6.9.2 Conclusão

Dois estudos relativamente pequenos, um em RSAB [278], um em RSA pós-viral [279], não encontraram diferença entre o spray nasal com solução salina versus nenhum tratamento. Um estudo muito pequeno encontrou um efeito melhor com solução salina de alto volume versus baixo volume na rinorreia purulenta e no gotejamento pós-nasal. Com base na qualidade muito baixa das evidências, nenhum conselho pode ser dado sobre o uso da irrigação com solução salina nasal na RSAB ou na RSA pós- viral.

4.6.10. Inalação de vapor

A inalação de vapor foi proposta como um complemento no tratamento da RSA. Uma revisão sistemática identificou dois ECRs que examinaram o papel da inalação de vapor, no entanto, ambos os artigos foram excluídos. Little et al. [281] examinaram o papel do vapor e da analgesia em pacientes com infecções do trato respiratório. Este artigo foi excluído, pois os pacientes foram agrupados em coortes com infecções do trato respiratório inferior (ITRI) e sem ITRI. Pacientes com sintomas específicos de RSA não foram examinados em separado. Little et al. (282) compararam a eficácia da inalação de vapor e irrigação nasal para RSC ou RSA recorrente. Este estudo foi excluído porque a primeira avaliação de acompanhamento foi realizada três meses após a intervenção, que está além do prazo para avaliação para pacientes com RSA.

Em conclusão, não há estudos avaliando o efeito do vapor/ar aquecido na RSA pós-viral e na RSAB.

4.6.11. Intervenções Físicas

Identificamos um estudo avaliando o efeito do tratamento com ultrassom em comparação à amoxicilina no tratamento de 48 pacientes (42 analisados) presumivelmente com RSAB (234). O grupo de intervenção recebeu quatro dias consecutivos de ultrassom e o grupo controle recebeu um curso de 10 dias de amoxicilina. Não houve diferenças entre os grupos de tratamento, além de uma diminuição significativamente mais acentuada da dor ao redor do nariz no dia 4. Não houve outras diferenças entre os grupos em termos de satisfação com a intervenção, número de efeitos colaterais ou número de recidivas. Devido à falta de um grupo placebo, não é possível tirar conclusões relevantes deste estudo.

4.6.12 Lisados bacterianos

4.6.12.1 Resumo da evidência

Barreto et al. [283], avaliaram a eficácia do OM-85-BV (3,5 mg) versus placebo por 10 dias, além de amoxicilina / ácido clavulânico (40/10 mg por kg por 21 dias) em crianças com rinossinusite aguda. Eles avaliaram crianças de 18 meses a nove anos com pelo menos 30 dias dos seguintes sintomas: rinorreia posterior, congestão nasal, halitose, dor e pressão facial, irritação da mucosa nasal, febres, cefaleia retro orbital e evidência radiográfica de opacificação sinusal ou edema de seios paranasais bilaterais. Os pacientes foram avaliados nos dias 0, 3, 15, 21, 30, 60, 90 e 180 para melhoria da infecção atual e infecções respiratórias recorrentes. Os pacientes que receberam OM-85-BV tiveram um tempo significativamente menor para melhora dos sintomas quando comparados ao grupo placebo (5,56 ± 4,98 vs. 10 ± 8,49; p <0,05).

O tempo de convalescença foi significativamente menor no grupo OM-85BV quando comparado ao grupo placebo (15,38 ± 8,91 vs. 20,28 ± 7,17; p <0,05). Houve um evento adverso, uma erupção cutânea, que desapareceu três dias após a descontinuidade do medicamento (Tabela 4.6.6.).

Tabela 4.6.11. Spray de salina nasal em adultos com RSAB.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Adam 1998[278]	ECR, parcialmente cego	Adultos com RSAB (n=75)	• Spray de SNH: 2 sprays por narina, 3 vezes ao dia por 10 dias (n=26) • Spray de SN: 2 sprays por narina, 3 vezes ao dia por 10 dias (n=23) • Sem tratamento (n=26) • todos os pacientes receberam antibióyicos (não deixa claro qual)	• Escore de sintoma nasal no dia 3 • Dia de bem-estar (dia em que houve resolução do sintoma)	Sem diferença significante entre os grupos em: • Escore de sintomas no dia 3 • Dia de resolução dos sintomas

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; ECR: estudo clínico randomizado; SNH: salina nasal hipertônica; SN: salina nasal.

Tabela 4.6.12. Uso de salina em adultos com RSA pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Gelardi 2009 [280]	ECR, não-cego	20 adultos com RSA (pós-viral?)	• irrigação de alto volume (250ml) de salina morna 2 vezes ao dia por 14 dias • Salina aplicada por uma seringa de 10 ml 3 vezes ao dia por 14 dias Todos os pacientes receberam levofloxacina 500mg/dia por 10 dias e nafazolina tópica 2 jatos em cada narina 2 vezes ao dia por 7 dias	Nos dias 7, 14 e 21: • Sintomas • Endoscopia nasal • Rinomanometria	A irrigação de alto volume com salina morna, comparada aos 10ml de salina em seringa, resultou em: • Número significativamente menor de pacientes com rinorreia purulenta em 7 dias • Significativamente menos secreção pós-nasal nos dias 7 e 14 • Sem diferença em rinomanometria
Rabago 2002 [279]	ECR, não-cego	76 adultos com 2 episódios de RSA ou 1 episódio de RSC por ano, por 2 anos consecutivos 63 com diagnóstico de RSA pós-viral	• Solução salina a 2,0% com bicarbonato de sódio 150ml por narina diariamente (n = 52) • Sem tratamento	Condição basal, 6 semanas, 3 meses, 6 meses: • SF-12 • RSDI • SIA • diário de adesão ao tratamento	Sem diferença significante nos parâmetros avaliados

RSA: rinossinusite aguda; RSC: rinossinusite crônica; ECR: estudo clínico randomizado; RSDI: índice de acometimento pela rinossinusite; SF-12: questionário curto-12 (questionário de qualidade de vida curto com 12 itens); SIA: avaliação de gravidade sinusal.

4.6.12.2 Conclusão

Um estudo demonstrou benefício no uso do OM-85-BV na redução da duração da doença nas rinossinusites pós-virais. Mais estudos devem ser realizados para determinar a eficácia em pacientes com RSA pós-viral e RSAB.

4.6.13. Homeopatia

4.6.13.1 Resumo da evidência

Dois estudos [284, 285] avaliaram o uso da homeopatia na rinossinusite aguda pós-viral. O estudo de Friese et al. [284] foi excluído desta análise porque os pacientes apresentaram sintomas por três a oito dias no início do estudo e, portanto, não preencheram os critérios para rinossinusite pós-viral.

Houve um estudo [285] avaliando o uso de sinfrontal (Cinnabaris (Trit. D4), Ferrum phosphoricum (Trit. D3), Mercurius solubilis Hahnemanni (Trit. D6) na sinusite maxilar aguda. Este estudo consistiu em 22 dias de tratamento com sinfrontal versus placebo e os pacientes foram avaliados em quatro momentos no decorrer do estudo (dia 0, 7, 14 e 21). Houve uma fase pós-observacional de oito semanas em que os pacientes não estavam mais em uso do medicamento do estudo. As medidas de resultado incluíram o escore de gravidade da sinusite (SSS), que consiste na soma do escore de seis sintomas a seguir: dor de cabeça, dor maxilar, dor maxilar piorando ao inclinar para frente, percussão ou pressão; obstrução nasal, secreção nasal purulenta, secreção nasal purulenta visualizada no meato médio ou secreção pós-nasal purulenta. Cada sintoma foi pontuado em uma escala de 0 a 4 (0 - não presente, 4 - muito grave). Cada paciente foi submetido à radiografia do seio, que foi pontuada em uma versão modificada do sistema usado por van Buchem [243], de não avaliável (NA) a uma pontuação de 6 para um nível ar-líquido. Uma resposta foi definida como um SSS <10 pontos no dia 7 e uma redução do SSS ≥ 4 pontos do dia 0 ao dia 7 e uma cura clínica foi definida como remissão completa de sinais e sintomas (SSS = 0) ou melhora substancial definida como a redução de sinais e sintomas (ponto para cada sintoma SSS≤1). Houve uma redução significativa no SSS em comparação ao placebo (5,8 ± 2,3 [6,0] pontos vs. 2,3 ± 1,8 [2,0] pontos; p <0,0001). Os pacientes no grupo sinfrontal preencheram os critérios como curados em número significativamente maior do que o grupo placebo (66,7% vs. 5,4%, p <0,0001). Melhora radiográ-

fica substancial foi observada em significativamente mais pacientes no grupo sinfrontal em comparação ao placebo (77,2% vs. 21,4%, p <0,0001). No dia 7, 52,6% dos pacientes no grupo sinfrontal foram capazes de realizar atividades diárias em comparação aos 17,9% no grupo placebo. A variação média para o EQ-VAS foi significativamente diferente para o grupo sinfrontal em comparação ao grupo placebo (17,3 ± 9,1 vs. 6,2 ± 8,1, p <0,01). Sete pacientes (6,3%) apresentaram eventos adversos durante o estudo. Seis pacientes (10,5%) no grupo de medicamentos ativos e um (1,8%) no grupo de placebo tiveram eventos adversos, tendo sido predominantemente queixas gastrointestinais. Os eventos foram mais frequentemente relacionados aos sintomas da exposição à lactose, pois esse era um dos principais constituintes do sinfrontal e do placebo. Este estudo também foi avaliado sob uma perspectiva econômica da saúde. Sinfrontal levou a uma economia incremental de 275 euros (IC95% 433, 103) por paciente em comparação ao placebo por 22 dias, principalmente devido à significativa redução de absenteísmo do trabalho (7,83 vs. 12,9 dias úteis). A utilidade incremental foi de 0,0087 QALYs (IC95% 0,0052, 0,0123) ou 3,2 dias ajustados de qualidade de (QALDs) [286] (Tabela 4.6.7).

4.6.13.2 Conclusão

Encontramos um estudo avaliando o efeito da homeopatia (sinfrontal) e mostrando uma redução significativa dos sintomas e melhora radiográfica versus placebo. Com base nas evidências limitadas, a direção do EPOS2020 não pode dar conselhos claros sobre o uso da homeopatia na rinossinusite aguda pós-viral.

4.6.14 Compostos à base de plantas

4.6.14.1 Resumo da evidência

Os compostos à base de plantas têm sido amplamente explorados no tratamento de doenças do trato respiratório superior. Numerosos estudos randomizados, de qualidade variável, foram realizados para avaliar a eficácia e segurança de compostos à base de plantas no tratamento de RSA viral, pós-viral e bacteriana. No entanto, em muitos estudos, não está claro quais grupos de pacientes com RSA foram estudados. Encontramos seis estudos randomizados duplo cego placebo controlados sobre a eficácia de compostos à base de plantas no tratamento de RSA presumidamente pós-viral (Tabela 4.6.13.). Em quatro desses seis estudos, no entanto, não está claro qual era o fenótipo exato dos pacientes com RSA [228, 287-289]. Nesses estudos, a duração dos sintomas após o início dos sintomas agudos muitas vezes não foi indicada e foram incluídos alguns pacientes que apresentavam sinais que poderiam apontar para a RSAB, como febre alta ou dor unilateral intensa [228, 287]. Os únicos dois estudos que claramente incluem pacientes com RSA pós-viral são os estudos de Pfaar et al. avaliando a eficácia do spray nasal *Cyclamen europaeum* versus placebo como adjuvante da amoxicilina [290] e o estudo de Bachert avaliando *pelargonium sidoides* versus placebo [291]. Pensa-se que o extrato fluido natural congelado, e seco da planta de *Cyclamen europaeum* administrado por via intranasal tenha efeitos benéficos no alívio da congestão, facilitando a drenagem nasal e tenha efeito anti-inflamatório. O spray nasal de *Cyclamen europaeum* como adjuvante da terapia médica (amoxicilina 500 mg três vezes ao dia por dia) foi comparado ao placebo em 99 pacientes com rinossinusite pós-viral [290]. Não houve diferença entre os grupos nos escores médios da escala visual analógica de sintomas de rinossinusite, seja para sintomas totais, obstrução nasal, dor ou pressão facial, disfunção olfativa, secreções mucopurulentas ou qualidade do sono após 5-7 dias. Tendências semelhantes foram observadas nos dias 12 a 15. É importante notar que uma redução na dor facial favoreceu significativamente o *Cyclamen europaeum* (DM: -1,20, [-2,32, -0,08]; p = 0,04) para a população após cinco a sete dias. A avaliação endoscópica demonstrou que o edema de mucosa ou obstrução nasal foi significativamente menor com *Cyclamen europaeum* do que o placebo após 5-7 dias (DM: -0,76, [-1,44 a -0,08]; p <0,03). Não houve diferença significativa entre os grupos para os escores de secreção mucopurulenta no meato médio em nenhum momento avaliado. Nenhum paciente necessitou de tratamento adicional para rinossinusite durante o estudo e não houve complicações médicas associadas à progressão da RSA. Eventos adversos foram relatados por 67% do grupo *Cyclamen europaeum* e 29% dos que receberam placebo, mas não foram relatados eventos sérios. Um estudo duplo cego placebo controlado de *Cyclamen europaeum* versus placebo em um subgrupo de 29 pacientes com rinossinusite presumidamente pós-viral mostrou uma melhora comparável nos escores totais de sintomas, mas uma diferença significativa entre os grupos de tratamento na mudança na porcentagem de opacificação sinusal a favor do cyclamen. Mais eventos adversos relacionados ao tratamento foram relatados no grupo placebo (37,5%) do que no grupo cyclamen (15%). Como os dois estudos foram muito diferentes, nenhuma metanálise pôde ser realizada.

O *Pelargonium sidoides* (*P. sidoides*) é um remédio herbal que se acredita ser eficaz no tratamento de infecções respiratórias superiores [292]. Apenas um estudo clínico randomizado avaliou sua eficácia em 103 pacientes com RSA presumidamente pós-viral [291]. Os pacientes foram randomizados para receber *P. sidoides* 60 gotas por via oral três vezes ao dia ou um placebo combinado por um período máximo de 22 dias. A redução média no escore de gravidade da sinusite no dia 7 foi de 5,5 pontos no grupo *P. sidoides* e 2,5 pontos no grupo placebo (diferença entre grupos de 3,0 pontos; IC95% [2,0 a 3,9]; p <0,0001). Efeitos significativos do tratamento também foram observados para SNOT-20 (0,6 vs. 0,2; p <0,001), EQ-VAS (18,1 ± 14,1 vs. 5,1 ± 11,0; p <0,0001) no dia 7 no grupo *P. sidoides* versus placebo. Da mesma forma, a duração de dias em que os pacientes não conseguiram trabalhar (8,7 ± 6,4 vs. 15,9 ± 11,8; p = 0,002), o número de pacientes capazes de trabalhar ou se envolver em atividades habituais (32 [63%] vs. 19 [37%]) e o número de pacientes que melhorou dos sintomas do sono (40 [82%] vs. 27 [54%]; p = 0,003) no dia 7 favoreceu *P. sidoides*. O investigador avaliou o resultado do tratamento como uma "grande melhora" em pacientes 15 (30%) no grupo *P. sidoides*, em comparação a três (5,8%) no grupo placebo (p <0,0001) e um padrão semelhante foi reportado pelos pacientes na avaliação do resultado do tratamento em favor do grupo *P. sidoides*. Os resultados também indicaram uma superioridade

Tabela 4.6.13. Compostos à base de plantas versus placebo em rinossinusite aguda pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Pfaar 2012[290]	EDCPC	Adultos com rinossinusite aguda pós-viral (n=99)	• Spray nasal de Cyclamen europaeum (1,3mg) por narina uma vez ao dia por 15 dias (n=48) • Placebo por 15 dias (n=51) Todos os pacientes receberam amoxicilina 500mg 3 vezes ao dia pelos primeiros 8 dias	• TSS no dia 5-7 (EVA) • Escore de sintoma individual (congestão nasal, secreção nasal, dor facial, alteração no olfato) nos dias 5-7 e 12-15 (EVA) • Achados endoscópicos nos dias 5-7 e 12-15 • Falha no tratamento / necessidade de tratamento adicional • Começo de complicações médicas relacionadas à rinossinusite • Qualidade do sono • Satisfação geral do paciente e do investigador com o tratamento • Avaliação de segurança	Comparado ao placebo, cyclamen europaeum resultou em: • Melhor escore médio de satisfação pelo paciente (p=0,03) e investigador (p=0,04) • Sem diferença na mudança médica em TSS, obstrução nasal, dor ou pressão facial, qualidade do sono (EVA), ou secreção mucopurulenta à endoscopia • Melhora no escore endoscópico para obstrução nasal / edema de mucosa no dia 5-7 (p=0,03) • Nenhum paciente precisou de tratamento adicional para rinossinusite durante o estudo, ou teve complciações associadas com a progressão da RSA • Eventos adversos foram relatados em 67% do grupo cyclamen europaeum e 29% no grupo placebo, mas não foram reprotados eventos adversos graves
Ponikau 2012[287]	EDCPC	Adultos com rinossinusite aguda (pós) viral (n=29)	• Spray nasal de *cyclamen europaeum* (2,6 mg) em cada narina uma vez ao dia por 7 dias (n=24) • Spray nasal de água estéril (placebo) uma vez ao dia por 7 dias (n=24)	• Porcentagem de opacificação sinusal a TC nos dias 15, 29 ou final da avaliação • Inflamação à endoscopia no dia 7	• Melhora significante na opacificação sinusal a favor do cyclamen (p=0,045) • Melhora comparável no escore total de sintomas • Mais eventos adversos foram observados no grupo placebo (37,5%) vs. cyclamen (15%)
Bachert 2009[291]	EDCPC	Adultos, na maioria com sintomas de rinossinusite aguda (pós) viral, apesar que alguns pacientes talvez tivessem RSAB (n=103)	• *Pelargonium sidoides (P. sidoides*) 60 gotas por via oral três vezes ao dia por no máximo 22 dias (n = 51) • Combinado placebo três vezes ao dia por no máximo 22 dias (n = 52)	• SSS no dia 7 • Cura radiográfica no dia 21 • SNOT-20 no dia 7 • EQ-VAS no dia 7 • Nível de atividade no dia 7 • Habilidade para trabalhar ou executar atividades habituais no dia 7 • Bem-estar geral no dia 7 • Avaliação de tratamento relatado pelo paciente e pelo investigador no IMOS • Avaliação de segurança	Comparado ao placebo, P. sidoides demonstrou: • Maior redução no escore de gravidade sinusal (p<0,0001), SNOT-20 (p<0,0001) • Diminuição na duração de incapacidade de trabalhar (p=0,002) • aumento do número de pacientes capazes de trabalhar ou realizar atividades usuais (p=0,003), e avaliação subjetiva de "grande melhora" no IMOS (p<0,0001) no dia 7 • sem melhora significativa nos seios frontal ou etmoidal no dia 21
Federspil 1997[288]	Randomizado, duplo-cego, duplo-dummy, experimental	Pacientes com rinossinusite aguda (pós) viral (n=331)	• Cápsulas padronizadas de myrtol de 300mg, 4 por dia, por 6 +/- 2 dias (n=109) • Cápsulas de óleo essencial (não registrado) de 300mg, 4 por dia, por 6 +/- 2 dias (n=110) • Cápsulas de placebo pareado, 4 por dia, por 6 +/- 2 dias (n=111) Todos os pacientes receberam xilometazolina 4 jatos por dia	• Diferença no escore de sintomas antes e após tratamento em 14 dias	• Myrtol padronizado e o ouotro óleo essencial provaram ser superiores ao placebo • Tolerância foi um pouco melhor com o myrtol padronizado em comparação ao óleo essencial

Tabela 4.6.13. Compostos à base de plantas versus placebo em rinossinusite aguda pós-viral (continuação).

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Neubauer 1994 [289]	EDCPC	Pacientes com rinossinusite aguda (pós) viral (n=160)	• Sinupret 2 drágeas 3 vezes ao dia por 14 dias (n=81) • Placebo (drágeas com açúcar) - 2 drágeas 3 vezes ao dia por 14 dias (n=79) Todos os pacientes recebera; doxiciclina e xilometazolina	• Avaliação do tratamento do paciente (três categorias: assintomático/ bom efeito/ sem efeito) em 14 dias • Sintomas clínicos de rinossinusite em 14 dias • Achados radiográficos (opacificação completa / parcial ou totalmente normal)	Comparado ao placebo, Sinupret demonstrou: • Maior número de pacientes que reprotaram resolução dos sintomas (p=0,0002) • Melhora nos achados radiográficos apos 14 dias de tratamento (p=0,02) • Efeito na obstrução nasal e no edema em mucosa • Sem diferença em resposta à patência nasal, secreção nasal ou cefaleia

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; RSA: rinossinusite aguda; EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado; EQ-VAS: escore visual analáogico Euroqol; IMOS: Escala de medidas integradas em Medicina; SNOT-20: teste de resultado sino-nasal; SSS: escore de gravidade de sinusite; TSS: escore de sintoma total

estatisticamente significativa de *P. sidoides* para melhora radiográfica nos seios maxilares (24 [69%] vs. 22 [44%]; p = 0,002). Seis pacientes (11,8%) relataram eventos adversos não graves no grupo *P. sidoides* em comparação a dois pacientes (3,8%) no grupo placebo. Federpil et al. [288] estudaram a eficácia do mirtol, um extrato herbal de óleos essenciais, como alternativa terapêutica para rinossinusite aguda (n = 331), em comparação ao placebo e outros óleos essenciais. Os resultados mostraram uma melhora estatisticamente significativa da pontuação total dos sintomas de rinossinusite no grupo tratado com mirtol e no grupo de outros óleos essenciais em comparação ao placebo no dia 14 (10,5 vs. 9,2 pontos), sem diferença entre o mirtol e os outros óleos essenciais.

O BNO 1016 (Sinupret), um extrato de cinco medicamentos fitoterápicos (raiz de genciana, flor de primula, erva azeda, flor de sabugueiro e erva verbena) que demonstrou atividade antimicrobiana e antiviral, foi investigado em resfriado comum (consulte o Capítulo 4.6.17). Um estudo de Neubauer et al. [289] randomizou 160 pacientes com sintomas e sinais indicativos de rinossinusite aguda pós-viral para Sinupret ou placebo, além de doxiciclina e xilometazolina. Uma porcentagem maior de pacientes no grupo Sinupret relatou resolução completa dos sintomas (60,3% vs. 25,0%; p = 0,0002) e observou-se melhora nos achados radiográficos após 14 dias de tratamento (84,0% vs. 68,4%; p=0,02) quando comparado ao grupo placebo. Enquanto Sinupret demonstrou um efeito pequeno, mas significativo, na obstrução nasal (diferença nas taxas de resposta: 0,23, [0,09, 0,39]) e edema em mucosas (0,32 [0,17, 0,46]), não houve diferença nas taxas de resposta na permeabilidade nasal (0,10 [-0,05, 0,26]), secreção nasal (0 [-0,17, 0,20]) ou cefaleia (0,15 [0,00, 0,3]). A eficácia de Sinupret foi comparada em um estudo ao furoato de fluticasona (Tabela 4.6.14.) [293]. Sessenta pacientes com RSA foram randomizados para Sinupret ou furoato de fluticasona intranasal por 14 dias. Não foram encontradas diferenças entre os dois grupos, provavelmente devido ao erro do tipo II. Não foram relatados eventos adversos no grupo Sinupret. Entre os pacientes que receberam furoato de fluticasona, três pacientes relataram eventos adversos menores (epistaxe e prurido nasal).

4.6.15 Vacinação

Não há estudos clínicos randomizados que demonstrem um efeito direto da vacinação na RSA pós-viral. Uma revisão sistemática que examinou a vacinação para o vírus da influenza inativado relatou 59% de eficácia na prevenção da influenza confirmada (RR 0,41 IC 95% 0,360,47) [294]. A vacina pneumocócica também levou à diminuição de doenças invasivas (meningite, bacteremia) e otite média aguda [295], mas não houve dados sobre a diminuição da RSAB ou da RSA pós-viral [296]. Houve uma mudança nos organismos envolvidos na RSA após a introdução da vacina pneumocócica Heptavalente Conjugada (PCNV7) com diminuição do Streptococcus pneumoniae isolado, mas aumento de isolamento na cultura para *Haemophilus influenza* entre adultos com sinusite maxilar aguda [297]. Como isso afetará as ocorrências da RSAB ainda está sob especulação [296, 298].

4.6.16 Hialuronato de sódio

Um estudo avaliou 48 pacientes com RSAB seguindo os critérios da EPOS que foram tratados com hialuronato de sódio de alto peso molecular (3%) mais solução salina (3mL de cloreto de sódio NaCl-0,9%) versus placebo usando uma ampola de nebulização para lavagem nasal duas vezes por dia [299]. Todos os pacientes receberam levofloxacina (500 mg por 10 dias) e prednisona (50 mg por oito dias, 25 mg por quatro dias e 12,5 mg por quatro dias). O grupo hialuronato comparado ao placebo apresentou significativamente menos sintomas e melhor limiar olfativo (Tabela 4.6.15).

Em conclusão, o hialuronato de sódio pode ter um efeito aditivo aos antibióticos em pacientes com RSAB.

4.6.17 Mucolíticos

Para avaliar se os agentes mucolíticos têm um papel adjuvante aos antibióticos no tratamento de crianças com RSAB, Unuvar et al. avaliaram a eficácia da erdosteína (5-8 mg / kg / dia) versus placebo como adjuvante ao antibiótico em 92 crianças (idade 8,5 ± 3,2 anos) com RSAB [300]. Eles não encontraram diferença significativa entre os grupos (Tabela 4.6.16.).

Tabela 4.6.14. Compostos à base de plantas versus corticosteroides na rinossinusite aguda pós-viral.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Passali 2015[293]	Estudo aberto, prospectivo, randomizado	Adultos com rinossinusite aguda (pós) viral (n=60)	• Sinupret forte 1 drágea 3 vezes ao dia por 14 dias (n=30) • SNFF 55 microg em cada narina 1 vez ao dia por 14 dias (n=30	• MSS preenchido pelo investigador nos dias 3, 7, 10 e 14 • SNOT-20 no dia 3, 7, 10 e 14 • Medicação concomitante para o tratamento da RSA • Término prematuro do estudo pela necessidade de antibioticoterapia para RSA • Porcentagem de pacientes com MSS <= 1 no dia 14 • Porcentagem de pacientes com MSS >1 no dia 14 • Avaliação de segurança	• Não foram feitas análises estatísticas • Valores médio de MSS e SNOT-20, e porcentagem de pacientes, semelhantes entre os grupos em 14 dias • Não foram reportados eventos adversos no grupo Sinupret • 3 pacientes no grupo com SNFF referiram eventos adversos leves (epistaxe e prurido nasal)

MSS: escore de sintomas maiores; SNOT-20: teste de resultados sino nasais-20; SNFF: spray nasal de furoato de fluticasona; RSA: rinossinusite aguda.

Tabela 4.6.15. Hialuronato de sódio versus placebo na RSAB.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Ciofalo 2017[299]	EDCPC	Adultos com RSAB (critérios baseados no EPOS, sem detalhe) (n=48)	• Hialuronato de sódio (3%) com solução salina (3ml de cloreto de sódio NaCl 0,9%) 2 vezes ao dia (n=24) • Placebo usando ampola nebulizadora para lavagem nasal duas vezes ao dia (n=24) Todos os pacientes receberam levofloxacina (500mg por 10 dias) e prednisona (50mg por 8 dias, 25mg por 4 dias e 12,5mg por 4 dias)	Nos dias 14-18 e 30-35: • Sintomas (0-3) • Olfato (0-3) • Teste do olfato (limiar, discriminação, identificação) • Tempo de depuração mucociliar	O grupo tratado com hialuronato, comparado ao placebo, teve: • Obstrução significativamente menor aos 14 dias • Secreção nasal significativamente menor nos dois momentos de avaliação • Melhor olfato (0-2) no dia 14, mas não no dia 30 • Escore de limiar mediano significativamente melhor em ambos os momentos, mas sem outras diferenças nos teste de olfato • Depuração mucociliar significativamente melhor em ambos os momentos

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado.

Tabela 4.6.16. Mucolíticos versus placebo na RSAB.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Parâmetros avaliados	Resultados
Unuvar 2010[300]	EDCPC	crianças (8,5 +/- 3,2 anos) com RSAB (n=92, 81 avaliadas)	• Erdosteína (5-8mg/kg/dia) (n=49) • Placebo (n=43) Todos os pacientes receberam antibiótico, dose e duração não descritos	• Cura no dia 14 • Impressão geraldiária pelos 14 dias • Sintomas diários pelos 14 dias	• Sem diferença entre os grupos

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; EDCPC: estudo duplo cego placebo controlado.

4.7 Complicações da rinossinusite aguda bacteriana (RSAB)

As complicações da RSAB referem-se a condições clínicas periorbitárias, endocranianas e ósseas, condições incomuns, porém potencialmente fatais. As complicações periorbitárias incluem celulite pré-septal, celulite orbital e abscessos subperiosteal e intraorbitário; diagnóstico e tratamento rápidos (incluindo antibióticos intravenosos e / ou drenagem cirúrgica) são essenciais para evitar morbimortalidade a longo prazo. As complicações endocranianas incluem empiema epidural, empiema subdural, abscesso cerebral, meningite, encefalite, e tromboses do seio sagital superior e cavernoso. Estes podem apresentar sinais e sintomas inespecíficos e o diagnóstico requer alta suspeita clínica dos médicos, principalmente em crianças. As complicações ósseas resultam de osteomielite e podem se apresentar como abscesso ósseo frontal subperiosteal (tumor edematoso de Pott) ou fístula frontocutânea. A quantidade e a qualidade dos estudos de alta qualidade são restritas,

em parte devido à frequência e à característica de emergência de muitos dos problemas.

Ainda existem casos em que a infecção aguda bacteriana do seio paranasal está associada a complicações resultantes de infecções microbianas esporádicas, tratadas ou não tratadas.

4.7.1 Introdução

Apesar do advento e amplo uso da antibioticoterapia nas últimas seis décadas, as complicações da rinossinusite ainda causam morbidade substancial e ocasionamente até mortalidade. Devido às modalidades diagnósticas contemporâneas [principalmente tomografia computadorizada e ressonância magnética (RM)] e técnicas cirúrgicas aprimoradas (principalmente cirurgia endoscópica dos seios paranasais), a incidência e morbimortalidade relacionadas a complicações da rinossinusite bacteriana diminuíram drasticamente. No entanto, ainda existem casos em que a infecção aguda bacteriana do seio paranasal está associada a complicações resultantes de infecções microbianas esporádicas [12], tratadas ou não [301-303] ou podem ser negligenciadas devido à falta de disponibilidade de métodos diagnósticos e de modalidades terapêuticas em certas populações [304, 305]. Outros casos incluem aqueles pacientes para os quais a prescrição de antimicrobianos orais é contraindicada, como mulheres grávidas [306-308]. Complicações do RSAB são tipicamente classificadas como orbitárias (aproximadamente 60-80%), intracranianas (aproximadamente 15-20%) e raramente ósseas (aproximadamente 5%) [302, 309-317] (Tabela 4.7.1.), embora ocasionalmente algumas complicações incomuns podem ocorrer (veja abaixo a Tabela 4.7.5.) [302, 303, 318, 319]. Recentemente, um estudo de coorte até associou rinossinusite aguda bacteriana a um risco aumentado de acidente vascular cerebral [318]. Embora um desenho de coorte seja adequado para documentar a causalidade, são necessários mais estudos para classificar o AVC como uma complicação da rinossinusite crônica ou não tratada [318].

4.7.2 Epidemiologia das complicações

As evidências quanto à incidência e prevalência das complicações da rinossinusite são irregulares e não há consenso sobre a prevalência exata dos diferentes tipos de complicações. Além disso, o nexo de causalidade entre a infecção microbiana do seio paranasal e as complicações relatadas raramente é mencionado em literatura. Foi demonstrado que a incidência de complicações da RSAB é de aproximadamente três por milhão da população por ano (ver Tabela 4.7.1.), apesar da utilização de antibióticos ser muito diferente nos vários países esse número não foi reduzido pelo advento da disseminação generalizada de prescrição de antibióticos. Nos pacientes hospitalizados com RSAB, a taxa de complicações relatada varia de aproximadamente 3% a 20% [12, 320, 321], embora exista um viés de seleção e, portanto, as séries de casos existentes provavelmente superestimem a incidência dessas complicações. O maior número de admissões ocorre de janeiro a março [173, 310]. Sete estudos (até 2019), tentando coletar dados em escala nacional ou em larga escala, foram identificados e os resultados da incidência são resumidos abaixo (Tabela 4.7.1.). Na maioria desses estudos, os homens são significativamente mais frequentemente afetados do que as mulheres e RSAB foi o fator predisponente mais frequente em crianças, enquanto a RSC com ou sem PN foi mais importante em adultos [173, 301, 322, 323]. Em todos os estudos, as complicações orbitárias são as mais frequentes enquanto as ósseas parecem ser relativamente incomuns (Tabela 4.7.1.).

A incidência de complicações da RSAB demonstrou ser de aproximadamente três por milhão da população por ano, apesar da diferente utilização de antibióticos nos vários países e esse número não foi reduzido pelo advento da prescrição generalizada de antibióticos.

Com relação à predileção por idade, as complicações orbitárias parecem ser mais comuns em crianças pequenas, enquanto as complicações intracranianas podem ocorrer em qualquer idade, com uma preponderância de adultos jovens por volta dos 20 anos [301, 324]. Foi relatado que o curso das complicações da RSAB se torna mais prolongado de acordo com o aumento da idade dos pacientes [311, 323].

É importante notar que três estudos em pacientes com RSAB [301, 311, 322] não registraram nenhum benefício para a história do uso de antimicrobianos orais antes do surgimento das complicações. Nesse sentido, o estudo de Babar-Craig [12], baseado em questionários preenchidos por membros da Sociedade Britânica de Rinologia, também mostrou que a prescrição de antimicrobianos para a RSAB não preveniu a ocorrência de complicações. Esses fatos, juntamente com o risco de resistência a antibióticos e com o possível mascaramento de complicações intracranianas, argumentam fortemente contra o uso rotineiro de antibióticos para RSAB [302]. Esses estudos também enfatizam a necessidade de estar constantemente vigilante para a possibilidade de complicações, independentemente de os pacientes estarem usando antibióticos ou não, e que complicações podem ocorrer antes que o paciente seja atendido na atenção primária.

Tomar antibióticos orais não proporcionou nenhuma vantagem na prevenção de complicações.

4.7.3 Complicações orbitárias da RSAB

4.7.3.1 Classificação

As complicações orbitárias, as mais comumente relacionadas a RSAB, envolvem (em frequência decrescente) os seios etmoidal, maxilar, frontal e raramente o esfenoide (Tabela 4.7.2.). A infecção dissemina diretamente, seja pela lâmina papirácea fina e muitas vezes deiscente, por uma alteração anatômica pré-existente em casos de celulite periorbitária recorrente, ou por retorno venoso [302, 303,309]. As complicações orbitárias ge-

Tabela 4.7.1. Dados epidemiológicos das complicações em RSAB.

Autor, ano, ref.	País	Ano	Doença	Pacientes	(Incidência por milhão de pessoas por ano)	Orbitário	Intracraniano	Ósseo	Partes moles
Dennison 2019[328]	Suécia	Crianças	RSAB	29		100%			
El Mograbi 2019[322]	Israel	Adultos	RSAB + RSC	70		100% (70)	2.8% concomitante (2)		
Hamill 2018[364]	Estados Unidos	Crianças	RSAB	250		61.6% (154)	11.6% (29)		
Scholin Ask 2017[323]	Suécia	Crianças	RSAB + RSC	213	3.6 (orbitários apenas). Meninos hospitalizados 5,3, meninas 3,6	80% 171			
Nicoli 2016[383]	Finlândia	Adultos / Crianças	RSAB		3.2 (intracranianas apenas)		6		
Chaiyasate 2015[312]	China	Adultos / Crianças	RSAB	1655	85 pacientes com complicações	41	24	2	3
Capra 2015[320]	Estados Unidos	Crianças	RSAB		0.738 crianças em 2000 e 0.605 em 2009				
Miah 2015[314]	Reino Unido	Adultos / Crianças	RSAB	31/248		21	9		
Sedaghat 2014[317]	Estados Unidos	Crianças	RSAB	696		90.2%	9.8%		
Hansen 2012[301]	Países Baixos (base de dados nacional 2004)	Adultos / Crianças	RSAB	48	(48/16.3 milhão=3)	67% (32)	33% (16)		
Piatt 2011[384]	Estados Unidos - base de dados nacionais de pacientes (1997, 2000, 2001, 2003, 2006)	Crianças	RSAB	695	2.7 – 4.3				
Babar-Craig 2010[12]	Reino Unido - questionário nacional	Adultos / Crianças	RSAB	78	N/A	76%	9%	5%	
Stoll 2006[14]	França (2001-2003)	Adultos and adolescents	RSAB	43	(30/12 milhão= 2.5)	35% (15)	37% (16)		18% (8)
Oxford 2005[316]	Estados Unidos	Crianças	RSAB/RSC	104	N/A	91% (95)	16% (17)	3% (3)	
Eufinger 2001[313]	Alemanha	Adultos / Crianças	RSAB	25	N/A	88% (22)	20% (5)	2 pat. (had both)	
Mortimore 1997[315]	África do Sul	Adultos / Crianças	RSAB/RSC	63	N/A	81% (51)	13% (8)	10% (6)	24% (15)

RSAB: rinossinusite aguda bacteriana; RSC: rinossinusite crônica; N/A: não aplicável.

ralmente afetam as crianças [322, 323, 325-327], uma população que apresenta sinais clínicos e sintomas mais frustros, por isso é obrigatório ter um alto nível de suspeita clínica para a possibilidade de complicações orbitais em crianças com RSAB. A internação hospitalar por rinossinusite aguda em crianças diminuiu após a introdução da vacina pneumocócica conjugada, mas não houve redução paralela na incidência de complicações orbitárias [328, 329].

Apesar da classificação de Chandler ser amplamente utilizada, ela apresenta alguns problemas. O septo orbital é o limite anterior da órbita; portanto, foi sugerido que a celulite pré-septal deve ser classificada como uma infecção palpebral ao invés de orbitária [302]. Nesse respeito, argumenta-se que a celulite pré-septal é infrequentemente associada a rinossinusite e sua característica clínica, o tratamento e o prognóstico o diferenciam de todas as outras infecções orbitárias [302]. Foi sugerido que o envolvimento orbitário (mais apropriadamente: celulite pós-septal) se apresenta com edema, exoftalmia e movimentos oculares dolorosos e comprometidos, com diplopia. Com exceção do edema, essas características não estão presentes na celulite pré-septal e a diferenciam das infecções orbitárias verdadeiras [302]. Além disso, a trombose do seio cavernoso, como sugerido por Mortimore em 1997 [315], é uma complicação intracraniana e não necessariamente o estágio final da infecção orbitária, e está mais frequentemente associada à infecção em seio esfenoide do que etmoide ou frontal [302].

De acordo com a classificação de Chandler, as complicações orbitárias podem ser divididas em cinco estágios com base em seus achados clínicos e radiológicos [309]:

- Estágio 1: celulite pré-septal
- Estágio 2: celulite orbitária
- Estágio 3: abscesso subperiosteal
- Estágio 4: abscesso orbitário
- Estágio 5: trombose do seio cavernoso

Como a classificação de Chandler continua sendo a mais usada e porque precisamos resumir as evidências de vários artigos, passados e presentes, ainda empregamos essa classificação na Tabela 4.7.2., embora ela também tenha sido debatida em EPOS 2012 [302].

A celulite periorbitária ou orbitária pode resultar da disseminação direta ou vascular da infecção dos seios paranasais [330-335]. Como a disseminação da infecção sinusal pela órbita segue um padrão bem definido, as manifestações iniciais são edema e eritema dos aspectos mediais da pálpebra. A disseminação da infecção pelo seio maxilar ou frontal resulta em apresentação inicial com edema da pálpebra inferior e superior, respectivamente. A consulta com um oftalmologista, em alguns casos duas vezes ao dia, deve sempre ser recomendada por razões clínicas e médico-legais e avaliação objetiva da proptose (exoftalmômetro), pressão orbitária (tonômetro), acuidade visual, observação das cores (um importante e precoce sinal de deterioração visual) e os movimentos oculares devem sempre ser claramente documentados [302, 315, 319]. Os gráficos de Snellen podem ser facilmente baixados como aplicativos Android gratuitos e são uma maneira rápida e reproduzível de avaliar a acuidade visual e a visão de cores por não especialistas.

4.7.3.2 Celulite Pré-septal

A celulite pré-septal refere-se à inflamação da pálpebra e da conjuntiva e envolve os tecidos anteriores ao septo orbitário. Pode ser identificado na tomografia computadorizada como edema dos tecidos moles. A sequência T2 da RM é melhor em apresentar a inflamação nos tecidos moles [336]. Pode ocorrer como uma complicação de uma infecção de vias aéreas superiores, dacriocistite ou infecção da pele, enquanto a rinossinusite é uma causa incomum [302, 315, 326]. A celulite pré-septal apresenta dor orbital, edema palpebral, eritema e febre. No exame clínico, pode não haver proptose evidente e não há limitação do movimento ocular. Deve-se notar que estes sinais de proptose e movimento ocular limitado podem ser difíceis de serem avaliados em pacientes pediátricos [325, 326, 337]. A maioria dos casos de celulite pré-septal responde à antibioticoterapia oral, mas se não for oportuna e adequadamente tratada, eles podem se disseminar para além do septo orbitário [334, 335, 338]. Na maioria dos casos, a celulite pré-septal é um diagnóstico clínico e, devido à natureza superficial da inflamação, a tomografia computadorizada não é necessária [302, 336].

4.7.3.3 Celulite orbitária

Celulite orbitária, abscesso orbitário e abscesso subperiosteal são todas complicações que estão comumente associadas à rinossinusite aguda, em contraste com a celulite pré-septal, que mais comumente ocorre após infecções do trato respiratório superior (ver acima) [302]. À medida que a inflamação se espalha pela órbita, a proptose (um globo ocular saliente) se desenvolve juntamente com algumas limitações do movimento ocular (a diplopia pode se apresentar com um olhar extremo), indicando celulite orbitária. Outros sinais típicos de celulite orbitária são quemose (edema conjuntival), dor e sensibilidade oculares, bem como oftalmoplegia (movimento ocular restrito e doloroso) dos músculos extraoculares [302]. Esta complicação requer tratamento imediato e agressivo com antibióticos intravenosos e deve ser encaminhada para tomografia computadorizada detalhada dos seios paranasais com contraste, para distinguir entre celulite orbitária, abscesso intraorbitário ou subperiosteal [336]. No entanto, deve haver um monitoramento rigoroso da progressão com um limiar baixo para intervenção cirúrgica, pois os poucos casos que não respondem à antibioticoterapia podem progredir rapidamente ao longo de 24 a 48 h. Nos casos em que também se suspeita de uma complicação intracraniana concomitante, a ressonância magnética pode diagnosticar melhor as complicações orbitárias [313, 338-340]. Todas as três complicações (celulite orbitária, abscesso subperiosteal e intraorbitário) causam proptose do globo ocular e limitam o movimento ocular. Evidências de abscesso na tomografia computadorizada, achados orbitários progressivos ou deterioração visual após antibioticoterapia intravenosa inicial (i.v.) devem ser consideradas como indicações para exploração e drenagem orbitária (veja abaixo). Exames oftalmológicos repetidos da acuidade visual devem ser realizados e a antibioticoterapia i.v. pode ser convertida em oral quando o paciente estiver afebril por 48 horas e os sintomas e os sinais oftalmológicos estiverem resolvendo [302, 337, 341, 342].

Indicações para intervenção cirúrgica em complicações orbitárias da RSAB:

- Evidência de abscesso subperiosteal ou intraorbitário na TC ou RM (com exceção potencial para abscessos de pequeno volume).
- Acuidade visual reduzida / visão de cores reduzida / reflexo pupilar aferente afetado ou incapacidade de avaliar a visão.
- Progressão ou nenhuma melhora nos sinais orbitários (diplopia, oftalmoplegia, proptose, edema, quemose) após 48 horas de antibióticos intravenosos.
- Progressão ou nenhuma melhora nas condições gerais (febre, parâmetros de infecção) após 48 horas de antibióticos intravenosos.

4.7.3.4 Abscesso subperiosteal e orbitária

Um abscesso subperiosteal se forma entre a periórbita e os seios paranasais e está localizado fora dos músculos oculares (ou extraconais). As características clínicas de um abscesso subperiosteal são edema, eritema, quemose e proptose da pálpebra com limitação da motilidade ocular e, como consequência da paralisia muscular extraocular, o globo ocular torna-se fixo (oftalmoplegia) e a acuidade visual diminui. Na maioria das séries de casos, febre alta e aumento na contagem de leucócitos, bem como

Tabela 4.7.2. Complicações orbitárias da RSAB.

Autor, ano, ref.	N	Idade	Doença	Tipo de complicação	Tratamento
Tachibana 2019[311]	21	Adultos / Crianças	RSAB/RSC	Celulite pré-septal (4) Celulite orbitária pós-septal (8) Abscesso subperiosteal (9)	Cirúrgico (23.8%)
Trivic 2019[346]	61	Crianças	RSAB	Celulite pré-septal (50.0%) Celulite orbitária (50%)	Clínico e cirúrgico
El Mograbi 2019[322]	70	Adultos	RSAB/RSC	Celulite orbitária / pré-septal (61.5%) Celulite orbitária (23%) Abscesso subperiosteal (11%) Abscesso orbitário (3%) Trombose do seio cavernoso (1.5%)	Clínico apenas Clínico apenas Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (5), cirurgia endoscópica dos seios paranasais e acesso externo associados(2) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (1), cirurgia endoscópica dos seios paranasais e acesso externo associados (1) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (1)
Jabarin 2019[344]	123	Crianças	RSAB	Celulite pré-septal (57%) Celulite orbitária (1.5%) Abscesso subperiosteal (41.5%)	Clínico apenas Clínico apenas Clínico (29), Cirúrgico (24)
Gavriel 2018[341]	37	Adultos	RSAB	Celulite pré-septal (49%) Abscesso subperiosteal (51%)	Clínico apenas Clínico (12), Cirúrgico (7)
Scholin Ask 2017[323]	203	Crianças pré-escolares	RSAB	Celulite pré-septal (96.5%) Celulite orbitária / abscesso subperiosteal (2.0%) Abscesso orbitário (1,5%)	Clínico apenas Clínico apenas Clínico (2), Cirúrgico (1)
Chang 2017[334]	71	Adultos / Crianças	RSAB/RSC	Celulite pré-septal (47%) Celulite orbitária (9.6%) Abscesso subperiosteal (19.3) Abscesso orbitário (9.6%)	Cirúrgico (13) Cirúrgico (3) Cirúrgico (13) Cirúrgico (6)
Li 2017[385]	28	Crianças		Celulite pré-septal (1) Celulite orbitária (9) Abscesso subperiosteal orbitário(13) Abscesso orbitário (5)	Clínico apenas (8) Clínico e Cirúrgico (20)
Wan 2016[325]	31	Crianças	RSAB	Celulite pré-septal (4) Celulite orbitária (14) Abscesso subperiosteal (13)	Clínico (16) Cirúrgico (15)
Miah 2015[314]	31	Adultos / Crianças	RSAB	Pericelulite orbitária (16) Abscesso orbitário (6) Abscesso intracraniano (9)	
Radovani 2013[335]	35	Adultos / Crianças	RSAB	Celulite pré-septal (15) Celulite orbitária (10) Abscesso subperiosteal (6) Abscesso orbitário (3) Trombose do seio cavernoso (1)	Clínico (12) Clínico e Cirúrgico (3) Cirúrgico Cirúrgico Cirúrgico Cirúrgico
Al-Madani 2013[333]	35	Adultos / Crianças	RSAB	Celulite pré-septal (26) Celulite orbitária (8) Abscesso orbitário (2)	todos clínicos Cirúrgico (1)
Huang 2011[343]	64	Crianças	RSAB	Abscesso subperiosteal / intraorbitário 56% (36) celulite orbitária / pré-septal 44% (28)	Clínico apenas: 53% (34) Clínico e Cirúrgico: 47% (30)
Georgakopoulos 2010[326]	83	Crianças	RSAB/RSC	Celulite pré-septal 83% (69) Celulite orbitária 12% (10) Abscesso subperiosteal 5% (4)	Clínico apenas: 95% (79) Cirúrgico e Clínico 5% (4)
Siedek 2008[345]	127	Adultos / Crianças	RSAB/RSC	Celulite pré-septal 36% (46) Celulite orbitária 44% (56) Abscesso subperiosteal 6% (8) Abscesso intraorbitário 14% (17)	Clínico apenas: 51% (65) Cirúrgico: 49% (62)
Eviatar 2008[338]	52	Crianças	RSAB	Celulite pré-septal 92% (48) Abscesso subperiosteal 8% (4)	Clínico apenas: 98% (51) Cirúrgico: 2% (1)
Mekhitarian 2007[327]	25	Crianças	RSAB	Celulite pré-septal 96% (24) Abscesso subperiosteal 4% (1)	Clínico apenas: 92% (23) Cirúrgico: 8% (2)
Oxford 2006[348]	43	Crianças	RSAB	Abscesso subperiosteal 100% (43)	Clínico apenas: 42% (18)

Tabela 4.7.2. Complicações orbitárias da RSAB (continuação).

Autor, ano, ref.	N	Idade	Doença	Tipo de complicação	Tratamento
Mortimore 1997[315]	51	Adultos / Crianças	RSAB	Celulite pré-septal 55% (28) Celulite orbitária 10% (5) Abscesso subperiosteal 33% (17) Abscesso intraorbitário 2% (1)	Não mencionada

RSAB - rinossinusite aguda bacteriana; RSC - rinossinusite crônica.

desvio para a esquerda (um aumento no número de leucócitos imaturos no sangue periférico, particularmente nas células da banda neutrofílica) foram relatados como fortemente associados à formação de abscesso (subperiosteal ou intraorbitário) [309, 311, 321, 322,325, 326, 333-335, 339, 341, 343-346].

O abscesso orbitário está contido no espaço definido pelos músculos oculares e pelo globo ocular, isto é, é intraconal e geralmente é resultado de atraso no diagnóstico, tratamento antimicrobiano inadequado ou imunossupressão do paciente [335, 341, 347], ocorrendo com uma frequência entre 1,5 % e 14% (Tabela 4.7.2.) em estudos pediátricos de complicações orbitárias. A evidência clínica ou radiológica de um abscesso ou a ausência de melhora clínica após 24-48 horas de antibióticos i.v. são indicações para exploração cirúrgica imediata e drenagem cirúrgica, preferencialmente por abordagens endoscópicas.

Como observado anteriormente, uma tomografia computadorizada detalhada dos seios paranasais com contraste e possivelmente com reconstrução 3D pode ajudar a distinguir entre celulite e abscesso orbitário ou subperiosteal. No caso de um abscesso subperiosteal, a TC geralmente revela edema do músculo reto medial, lateralização da periórbita e deslocamento láteroinferior do globo ocular [336, 337, 342]. Nos casos em que a tomografia computadorizada demonstra a obliteração dos detalhes da musculatura extraocular e do nervo óptico por uma massa confluente, a celulite orbitário progrediu para um abscesso intraorbitário, caso em que às vezes pode haver ar na órbita devido à presença de bactérias anaeróbias. Foi relatado que a precisão diagnóstica do exame clínico isolado para determinar um abscesso orbitário é de aproximadamente 80%, o que aumenta para aproximadamente 90% com a adição da tomografia computadorizada. A ressonância magnética pode ser útil em casos de incerteza diagnóstica após uma tomografia computadorizada ou quando houver suspeita de complicações intracranianas [348, 349].

O abscesso subperiosteal em crianças não é uma indicação absoluta para intervenção cirúrgica imediata. Medidas conservadoras podem ser seguras e eficazes se usadas adequadamente, dependendo das características do paciente, achados do exame, curso clínico e imagem [350]. Um oftalmologista deve verificar a acuidade visual desde os estágios iniciais da doença. A terapia antimicrobiana intravenosa deve cobrir patógenos aeróbicos e anaeróbicos. Evidências de abscesso na tomografia computadorizada ou ausência de melhora clínica após 24-48 horas de antibióticos i.v. são indicações para exploração e drenagem da órbita [349]. Dependendo do volume radiográfico do abscesso, a decisão de explorar cirurgicamente pode ser priorizada se o volume parecer grande. Por outro lado, em pequenos abscessos, a decisão mais prudente seria continuar com antibióticos i.v. e monitorar o paciente [351]. Uma diretriz atual exige que a celulite pré-septal e orbitária deva ser tratada com antibióticos, enquanto os abscessos subperiosteais e intraorbitários exigem exploração cirúrgica, que deve incluir não apenas a drenagem do abscesso, mas também dos seios paranasais [302], pois é esperado que a celulite melhore com terapia antimicrobiana adequada, enquanto a drenagem é a base do tratamento de qualquer abscesso. A diretriz recomenda uma abordagem endoscópica para abrir a lâmina papirácea e drenar o abscesso após a etmoidectomia completa. Abordagens externas para abscessos orbitários laterais e mediais (orbitotomia lateral e medial) também podem ser utilizadas se necessário. No entanto, vários estudos recentes mostraram bons resultados com antibióticos i.v. em crianças com abscessos subperiosteais [302, 345, 347, 349]. Nesses casos, e desde que haja [302]: melhora clínica evidente dentro de 24 a 48 horas; ausência de piora na acuidade visual; pequeno (<0,5-1 ml em volume); abscesso subperiosteal medialmente localizado; ausência de envolvimento sistêmico significativo; a decisão pode ser a de esperar a drenagem cirúrgica e monitorar de perto o paciente [341, 342]. É importante ressaltar que, como foi relatado recentemente, a mesma abordagem conservadora também é válida para pacientes adultos com abscessos orbitários. Gavriel et al. relataram um prognóstico semelhante em pacientes submetidos a abordagem médica conservadora ou cirúrgica no tratamento de abscessos orbitário [341]. Portanto, com base nessas evidências, pacientes adultos também podem ser candidatos à conduta clínica conservadora, em vez de drenagem endoscópica. A cegueira pode resultar de oclusão da artéria central da retina, neurite óptica, ulceração da córnea ou panoftalmite. Não é raro a sepse se disseminar em sentido intracraniano ou anteriormente dentro da órbita [302, 303, 319]. Pacientes com atraso na admissão e fatores de risco adicionais apresentam maior risco de cegueira irreversível [352].

O abscesso subperiosteal em crianças não é uma indicação absoluta para imediata intervenção cirúrgica. As medidas conservadoras podem ser seguras e eficazes se usadas adequadamente, dependendo das características do paciente, os achados dos exames, o curso clínico e a imagem.

4.7.4 Complicações endocranianas

As complicações endocranianas (ou intracranianas) da RSAB são empiema epidural ou subdural, abscesso cerebral, meningite, cerebrite e trombose dos seios sagital superior e cavernoso (Tabela 4.7.3). Essas complicações podem se apresentar com sintomas e sinais inespecíficos de resposta inflamatória sistêmica (febre alta, dor de cabeça, letargia, consciência reduzida) ou com sinais específicos do sistema nervoso central devido a dano neurológico focal ou aumento da pressão intracraniana. Note-se que não é incomum que qualquer uma dessas complicações apresente sintomas inespecíficos, incluindo febre alta acompanhada de dor de cabeça, ou o paciente pode até ser assintomático [315]. Apesar de poder ser relativamente frustro em sintomas, o abcesso intracraniano, mudanças afetivas e comportamentais sutis não são incomuns; estes são sinais de alteração de função neurológica, orientação e estado cognitivo. A instabilidade da marcha e a dor de cabeça severa e progressiva também foram relatadas como sintomas comuns [302]. Entretanto, a maioria das complicações endocranianas da RSAB apresenta sinais e sintomas mais específicos que sugerem envolvimento inflamatório intracraniano, como náuseas e vômitos, rigidez do pescoço e estado mental alterado [301,312, 324, 347, 353-358]. A expressão clínica do empiema subdural e epidural é diferente. O empiema subdural geralmente apresenta-se com sintomas neurológicos que denotam caso de emergência. Em contraste, o empiema epidural é mais frequentemente diagnosticado em estudos de imagem [359]. Os abscessos intracranianos geralmente se tornam aparentes por sinais de aumento da pressão intracraniana, irritação meníngea e déficit neurológico focal principalmente do terceiro, sexto ou sétimo nervos cranianos [301, 305, 316, 330, 347, 349, 360, 361].

As complicações endocranianas costumam estar associadas a rinossinusite frontoetmoidal ou esfenoidal [312, 324, 354, 355, 357, 361, 362]. As infeções podem progredir dos seios paranasais para as estruturas endocranianas por duas vias diferentes: (a) hematologicamente - os patógenos podem passar pelas veias diploicas para alcançar o cérebro; (b) disseminação por continuidade - os patógenos podem atingir as estruturas intracranianas por erosão das finas paredes ósseas dos seios [354-356, 361]. As complicações inflamatórias do cérebro começam como inflamação (isto é, encefalite), que progride para necrose e liquefação do tecido cerebral, com uma cápsula reativa do tecido conjuntivo que se forma em torno do abscesso cerebral.

Uma tomografia computadorizada com contraste, no mínimo, é necessária para o diagnóstico, pois permite uma definição precisa do envolvimento do tecido ósseo. A RM é considerada o "padrão-ouro", pois é mais sensível que a TC e deve ser a modalidade de imagem de escolha, quando disponível; além disso, possui valor diagnóstico adicional para excluir ou confirmar trombose do seio cavernoso e também em casos com envolvimento de tecidos moles [336, 357]. Os estudos mostram uma alta incidência de organismos anaeróbicos ou aeróbio-anaeróbicos mistos em pacientes com complicações endocranianas. Nos casos em que há suspeita de meningite e quando qualquer abscesso intracraniano tenha sido definitivamente excluído por imagem, a punção lombar pode ser realizada para determinar adequadamente os patógenos subjacentes e personalizar a terapia antimicrobiana [357]. Os patógenos mais comumente isolados após a punção lombar são as espécies de *Streptococcus* e *Staphylococcus*, incluindo cepas resistentes à meticilina (MRSA) e anaeróbios [363-365]. Dose alta e prolongada de terapia antimicrobiana intravenosa seguida de drenagem neurocirúrgica, craniotomia para drenagem do abscesso ou aspiração guiada por imagem, geralmente são necessárias para o sucesso do tratamento [312, 349, 354, 359, 361]. O tratamento atual envolve procedimentos de drenagem neurocirúrgica associada a drenagem dos seios paranasais (na maioria das vezes o seio frontal), que pode ser realizada endoscopicamente [359, 362, 366]. A lógica é esvaziar a coleção intracraniana e gerenciar a fonte de infecção usando uma abordagem nasossinusal que fornecerá amostras microbiológicas. A falta de drenagem sinusal precoce tem sido associada à necessidade de craniotomias repetidas [357, 366]. O prognóstico das complicações intracranianas da rinossinusite aguda bacteriana depende da gravidade dos sinais neurológicos e do atraso no diagnóstico e tratamento [354, 366]. A taxa de mortalidade varia de 0% a 19% [312, 361, 362, 367] (Tabela 4.7.3.) e está relacionada à trombose das veias corticais e ao infarto vascular cerebral [357, 366].

4.7.5 Trombose do seio cavernoso

A trombose do seio cavernoso é uma complicação rara e foi estimada em uma taxa inferior a 10% de todas as complicações intracranianas (Tabela 4.7.3.) [353, 356]. O sistema venoso altamente anastomótico dos seios paranasais permite a propagação retrógrada da infecção para o seio cavernoso, causando sepse e múltiplos envolvimentos do nervo craniano [316, 330, 353, 356, 362, 368]. Proptose, ptose, diplopia, quemose, comprometimento dos nervos motores oculares e comprometimento dos ramos oftálmico e maxilar do nervo craniano V (1) (neuralgia do nervo oftálmico) papiledema e sinais de irritação meníngea associados a febres com picos e prostração estabelecem o diagnóstico [301, 356, 361]. Os sintomas começam em um olho e progridem ao outro.

Hemograma completo pode mostrar aumento da contagem de glóbulos brancos com desvio para a esquerda, da proteína C reativa (PCR), da taxa de sedimentação de eritrócitos (VHS) e do dímero D, enquanto a punção lombar pode mostrar pressão de abertura elevada e pleocitose mesmo quando cultura é negativa, enquanto as hemoculturas são frequentemente positivas [353, 356]. A triagem para trombofilia pode dar resultados falsos durante a terapia de anticoagulação e deve ser adiada até o término do tratamento.

A melhor forma para diagnóstico é um venograma por RM, demonstrando ausência de fluxo venoso no seio cavernoso afetado. A tomografia computadorizada de alta resolução com contraste também pode mostrar defeitos de preenchimento [336, 337]. Artigos anteriores descreveram uma taxa de mortalidade aproximada de 30% e uma taxa de morbidade de 60% na população adulta, mas artigos mais recentes relatam melhores resultados [369]. Lize et al. relataram sete pacientes que foram tratados para trombose do seio cavernoso séptico secundária a rinossinusite aguda bacteriana. Todos os pacientes foram tratados com antibióticos i.v. em altas doses, terapia anticoagulante e drenagem endoscópica do dos seios paranasais afectados. Eles descreveram uma taxa de

Tabela 4.7.3. Complicações endocranianas da RSAB.

Autor, ano, ref.	N	Complicações	Tratamento (todos tiveram tratamento clínico associado)	Mortalidade - outros déficits
Mulvey 2019[367]	43	Meningite (10) Empiema epidural (28) Empiema subdural (19) Abscesso intracerebral (2)	Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (43) Neurocirurgia (23)	Sem mortalidade. 14 pacientes (16%) foram readminitidos por piora dos sintomas ou complicações do tratamento
Schupper 2018[361]	16	Abscesso epidural (10) Abscesso subdural (9) Abscesso intracerebral (3) Múltiplos abscessos em 6 casos Trombose do seio cavernoso (2)	cirurgia endoscópica dos seios paranasais e neurocirurgia simultâneos como primeiro procedimento (16)	Sem mortalidade
Kou 2018[362]	22	Empiema subdural (10) Abscesso epidural (10) Meningite (5) Abscesso cerebral (5) Trombose do seio cavernoso (2)	Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (19) Neurocirurgia (8) cirurgia endoscópica dos seios paranasais e neurocirurgia simultâneos (6)	Sem mortalidade Déficits neurológicos 4,5% (período de seguimento médio curto - 7 meses)
Patel 2015[358]	27	Empiema epidural (14) Empiema subdural (9) Abscesso cerebral (4)	Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (11) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais e Neurocirurgia (18) Neurocirurgia apenas (3)	Sem mortalidade Déficits neurológicos, alterações cognitivas ou de personalidade 33% (6 meses de seguimento)
Garin 2015[359]	17	Empiema subdural (9) Empiema epidural (8)	Cirurgia endoscópica dos seios paranasais e Neurocirurgia (15) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais apenas (2)	Sem mortalidade Problemas na escola ou cognitivos: empiema subdural: 67%; empiema epidural: 29%
Khamassi 2015[366]	23	Empiema subdural (11) Empiema epidural (7) Abscesso intracerebral (5) Tromboflebite cerebral (4)	Tratamento clínico apenas (3) Neurocirurgia (19) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (1)	Mortalidade 8.7% Morbidade 34.7%
Chaiyasate 2015[312]	24	Meningite (13) Abscesso cerebral (5) Trombose do seio cavernoso (8) Trombose do seio transverso e sigmoide (2) Trombose do seio sagital superior (1)		Mortalidade 11.3% Morbidade 25.3%
Deutschmann 2013[365]	50	Meningite (23) Abscesso epidural (10) Abscesso subdural (8) Abscesso intracerebral (3) Trombose do seio cavernoso (2) Outro (4)	Tratamento clínico apenas (23) Neurocirurgia (14) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (8) Outro (5)	Sem mortalidade Morbidade 6%
Hansen 2012[301]	16	Empiema subdural (9) Meningite (3) Abscesso epidural (2) Abscesso intracerebral (2) Encefalite (1) Trombose do seio sagital superior (1)		Mortalidade 19% Morbidade 19%
DelGaudio 2010[355]	23	Empiema epidural (8) Empiema subdural (10) Abscesso intracerebral (2) Meningite (3)	Tratamento clínico apenas (3) Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (1) Neurocirurgia (18)	Mortalidade 4% Morbidade 12%
Bayonne 2009[354]	25	Empiema epidural Empiema subdural Meningite		Sequela 16% Mortalidade 0%
Germiller 2006[357]	25 (idade média de 13 anos)	Empiema epidural (13) Empiema subdural (9) Meningite (6) Encefalite (2) Abscesso intracerebral (2) Trombose do seio cavernoso (2)	Cirurgia endoscópica dos seios paranasais (21) Acesso externo ao seio da face (7) Neurocirurgia (13)	Morbidade 8% Mortalidade 4%
Quraishi 2006[305]	12 (idade média de 14 anos)	Abscesso de lobo frontal (2) Empiema subdural (8) Trombose do seio cavernoso (2)		Mortalidade 8% Morbidade 16 %

Tabela 4.7.3. Complicações intracranianas de RSAB (continuação).

Autor, ano, referência.	N	Complicações	Gestão (todos tinham terapia médica)	Mortalidade / outros defeitos
Oxford 2005[316]	18 (média 12 anos)	Empiema peridural (7) Empiema subdural (6) Abscesso intracerebral (2) Meningite (2) Trombose seio cavernoso (1)		Sem mortalidade Morbidade 11%
Younis 2002[349]	39	Empiema peridural (7) Empiema subdural (4) Meningite (21) Abscesso intracerebral (4) Trombose sagital superior (1)	Terapia médica apenas (21) NC (15) EXS (4) ESS (2)	Sequelas 10% Sem mortalidade
Jones 2002[347]	47	Empiema subdural 38% Meningite 2% Empiema peridural 23% Abscesso intracraniano 30%	NC (47) EXS (17) ESS (6)	Mortalidade 2% Morbidade 19%
Álbum 2001[353]	16	Meningite (6) Abscesso do lobo frontal (6) Empiema peridural (5) Empiema subdural (4) Trombose seio cavernoso (2)		Mortalidade 6% Morbidade 25%
Gallagher 1998[356]	15	Meningite 18% Abscesso cerebral 14% Empiema peridural 23%		Mortalidade 7% Morbidade 13%
Clayman 1991[324]	24	Meningite 29% Abscesso cerebral 46% Empiema peridural 5% Empiema subdural 8% Trombose seio cavernoso 8% Trombose venosa sagital 4%		Mortalidade 4% Morbidade 33%

RSAB, rinossinusite bacteriana aguda; RSC, rinossinusite crônica; ESS, cirurgia sinuscópica endoscópica; EXS, cirurgia sinusal externa; NC, neurocirurgia.

mortalidade de 0%, mas um paciente desenvolveu perda visual unilateral permanente e quatro déficits neurológicos permanentes [370]. A maioria dos especialistas recomenda anticoagulação, na ausência de fortes contraindicações (somente se não houver evidência de risco grave de sangramento ou hemorragia atual por história, exame e envelhecimento), mas a anticoagulação permanece controversa. Revisões retrospectivas sugerem uma possível diminuição da mortalidade e redução da morbidade neurológica quando a anticoagulação é combinada com antibióticos para trombose do seio cavernoso séptico, mas não há o apoio de estudos clínicos prospectivos [302] devido à falta de casos. Os corticosteroides são frequentemente administrados com antibióticos, mas sem eficácia comprovada. O benefício potencial seria diminuição da inflamação e edema nos vasos ao redor dos nervos cranianos e estruturas orbitais. A drenagem endoscópica imediata do seio afetado (quase sempre o esfenóide) é obrigatória.

4.7.6 Complicações ósseas

A RSAB também pode afetar as paredes ósseas do seio paranasal, causando osteomielite e abscesso subperiosteal, eventualmente envolvendo o cérebro e o sistema nervoso. Embora a via intracraniana de propagação mais frequente seja do seio frontal, infecção em qualquer seio pode levar a complicações ósseas. As complicações ósseas mais comuns são osteomielite do maxilar (geralmente na infância) ou dos ossos frontais [330, 336, 365, 371].

A infecção do seio frontal pode causar osteíte e osteomielite das paredes do seio frontal e pode evoluir para um abscesso subperiosteal com edema dos tecidos moles e um edema de focal na parede anterior (tumor edemaciado de Pott). Uma fistula sino-cutânea é uma apresentação mais rara. Como o processo inflamatório também se estende posteriormente ao seio frontal, diretamente ou via tromboflebite das veias avalvulares diploides, os pacientes podem apresentar complicações concomitantes, como meningite, empiema epidural e subdural e abscesso cerebral [316, 371, 372]. Leong [316, 371, 372] revisou 29 casos de tumor edemaciado de Pott (PPT) e a sua etiologia mais comum foi sinusite frontal aguda (62%). Complicações ósseas se desenvolvem em 3-10% dos casos complicados de RSAB [316, 371, 372].

Sinais e sintomas de envolvimento intracraniano são edema de partes moles (principalmente da pálpebra superior), febre alta, cefaleia intensa, irritação meníngea, náusea e vômito, diplopia, fotofobia, edema papilar, coma e sinais neurológicos focais. Os sinais oculares também podem aparecer contralateralmente. É necessária uma tomografia computadorizada com contraste para confirmar o diagnóstico. Uma punção lombar não é indicada se a pressão intracraniana estiver elevada, mas em certos casos também pode ser de valor diagnóstico. A terapia inicialmente incluía

uma combinação de administração de antibióticos de amplo espectro i.v. e desbridamento cirúrgico do sequestramento ósseo e drenagem [302, 321, 373]. Há um crescente número de evidências de que o PPT não complicado pode ser gerenciado com sucesso por meio de uma abordagem endoscópica / drenagem externa mínima, combinada com antibioticoterapia prolongada [316, 371, 372].

Há um crescente corpo de evidências de que a PPT não complicada pode ser tratada com sucesso por meio de uma abordagem endoscópica/drenagem externa mínima, combinada com antibioticoterapia prolongada.

4.7.7 Complicações incomuns de rinossinusite

Várias complicações incomuns foram relatadas em casos de pacientes com RSAB. Estes são apresentados na Tabela 4.7.4. É importante observar que o manejo das complicações da RSAB deve sempre ser multidisciplinar e é obrigatória a cooperação estreita com outras especialidades como oftalmologistas, neurologistas / neurocirurgiões, pediatras, radiologistas e microbiologistas.

4.7.8 Seguimento das complicações

As complicações da RSAB podem ocasionalmente aparecer simultaneamente (por exemplo, abscesso subperiosteal frontal e extensão intracraniana, complicações orbitais e intracranianas) e as complicações intracranianas podem ter déficits neurológicos. Portanto, um seguimento a longo prazo por até 6 a 12 meses é indicado para esses pacientes, a fim de monitorar a resolução completa da doença, bem como excluir qualquer recorrência ou complicação do tratamento. O cuidado meticuloso dos seios deve ser prioritário.

4.7.9 Conclusão

As complicações da rinossinusite bacteriana são raras, mas potencialmente graves. No entanto, vários estudos mostraram que elas não são prevenidass pela prescrição rotineira de antibióticos, portanto, um baixo limiar de suspeita deve sempre ser mantido para o diagnóstico precoce.

Tabela 4.7.4. Complicações incomuns da RSAB.

Author, ano (ref.)	Tipo de complicação	Resultado
Abu Al-Ahaar 2019[386]	Osteomielite clival com VI, paralisia nervosa XII	Recuperação completa após terapia médica e cirúrgica
Fabre 2018[387]	AVC agudo	Recuperação completa após terapia médica e ESS
Righini 2009[388]	AVCi agudo	Sequelas neurológicas mínimas após terapia médica e CENS
Sanan 2017[340]	Abscesso do nervo óptico com perda de visão	Achados oftalmológicos estáveis após terapia médica e CENS
Korkmaz 2017[389]	Ptose isolada da pálpebra superior unilateral	Recuperação completa após a terapia médica
Huth 2015[390]	Tromboflebite da veia temporal (sem trombose de seio cavernoso)	Recuperação completa após terapia médica e ESS
Dez 2016[391]	Abscesso septo nasal (5 casos)	Sem morbidade após terapia médica e cirúrgica
Zielnik-Jurkiewicz 2005[392]	Abscesso do septo nasal e processo palatino	Sem morbidade após terapia médica e cirúrgica
Notas 2010[393]	Abscesso septo nasal	Sem morbidade após terapia médica e cirúrgica
Nomura 2014[394]	Hematoma orbitário	Recuperação completa após terapia médica e ESS

Tabela 4.7.4. Complicações incomuns da RSAB (continuação).

Autor, ano (ref.)	Tipo de complicação	Resultado
Nomura 2014[394]	Hematoma orbitário	Recuperação completa após terapia médica, CENS e orbitotomia superior
Yim 2013[395]	Abscesso orbitário secundário à rinossinusite contralateral	Recuperação completa após terapia médica, CENS e orbitotomia superior
Chan 2009[396]	Síndrome do Choque Tóxico	Recuperação completa após terapia médica e CENS
Chen MC 2019[330]	Choque séptico	Recuperação completa após terapia médica e CENS
Rimal 2006[332]	Septicemia	Recuperação completa após apenas terapia médica
Suzuki 2005[360]	Aneurisma da artéria carótida interna com paralisia craniana múltipla	Recuperação parcial da perturbação visual após colocação de bobina endovascular no aneurisma
Patel 2003[397]	Abscesso da glândula lacrimal	Recuperação completa após terapia médica e drenagem
Mirza 2001[398]	Abscesso da glândula lacrimal	Recuperação completa após terapia médica e CENS
Sidwell 2001[399]	Piodermite gangrenosa da pálpebra	Cicatrizes da pálpebra após terapia médica
Sahjpaul 1999[400]	Abscesso pituitário e trombose de seio cavernoso	Amaurose do olho direito e insuficiência pituitária após terapia médica e CENS

ESS, cirurgia sinusal endoscópica.

Referências

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. Rhinology Suppl. 2005;18.
2. Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. Allergy 2003;58:176-91.
3. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. PLoS One 2018;13:e0192330.
4. Revai K, Dobbs LA, Nair S, Patel JA, Grady JJ, Chonmaitree T. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection: the effect of age. Pediatrics 2007;119:e1408-12.
5. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl 2007;20:1-136.
6. Aring AM, Chan MM. Current Concepts in Adult Acute Rhinosinusitis. Am Fam Physician 2016;94:97-105.
7. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States) 2015;152:S1-S39.
8. Smith SS, Ference EH, Evans CT, Tan BK, Kern RC, Chandra RK. The prevalence of bacterial infection in acute rhinosinusitis: a Systematic review and meta-analysis. Laryngoscope 2015;125:57-69.
9. Seresirikachorn K, Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, et al. EPOS2012 has better specificity compared to IDSA2012 for diagnosing acute bacterial rhinosinusitis. Rhinology 2018;56:241-4.
10. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). BMJ open 2018;8:e018788.
11. Stjärne P, Odebäck P, Ställberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. Primary Care Respiratory Journal 2012;21:174-9.
12. Babar-Craig H, Gupta Y, Lund VJ. British Rhinological Society audit of the role of antibiotics in complications of acute rhinosinusitis: a national prospective audit. Rhinology 2010;48:344-7.
13. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. Fam Pract 2011;29:147-53.
14. Stoll D, Klossek JM, Barbaza MO. [Prospective study of 43 severe complications of acute rhinosinusitis]. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2006;127:195-201.
15. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. Clin Infect Dis 2005;41:490-7.
16. Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. Arch Intern Med 2012;172:1513-4.
17. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. BMC Fam Pract 2015;16:120.
18. Finley CR, Chan DS, Garrison S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. Can Fam Physician 2018;64:832-40.
19. Britt H MG, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L, Pan Y, Charles J, Pollack AJ, Wong C, Gordon J. General practice activity in Australia 2015–16. Sydney: Sydney University Press, 2016.
20. Akkina SR, Novis SJ, Keshavarzi NR, Pynnonen MA. Academic institution pilot study shows far fewer diagnoses of sinusitis than reported nationally. Laryngoscope Investig Otolaryngol 2016;1:124-9.
21. Caini S, Spreeuwenberg P, Donker G, Korevaar J, Paget J. Climatic factors and long-term trends of influenza-like illness rates in The Netherlands, 1970-2016. Environ Res 2018;167:307-13.
22. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2018;73:19-26.
23. Dallas A, van Driel M, Morgan S, et al. Antibiotic prescribing for acute otitis media and acute sinusitis: a cross-sectional analysis of the ReCEnT study exploring the habits of early career doctors in family practice. Fam Pract 2017;34:180-7.
24. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. Scand J Prim Health Care 2013;31:101-5.
25. Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alroughani R, Goadsby PJ. Migraine misdiagnosis as a sinusitis, a delay that can last for many years. The Journal of headache and pain 2013;14:97.
26. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. Am J Otolaryngol 2019;40:306-11.

27. Davies PTG, Lane RJM, Astbury T, Fontebasso M, Murphy J, Matharu M. The long and winding road: the journey taken by headache sufferers in search of help. Prim Health Care Res Dev 2019;20:e4.
28. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2003;129:S1-32.
29. Shapiro DJ, Gonzales R, Cabana MD, Hersh AL. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for children with acute sinusitis. Pediatrics 2011;127:28-34.
30. Leung R, Almassian S, Kern R, Conley D, Tan B, Chandra R. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis: a cost-benefit threshold for surgery. Laryngoscope 2013;123:11-6.
31. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent Acute Rhinosinusitis: Epidemiology and Health Care Cost Burden. Otolaryngology--head and neck surgery 2012;146:307-12.
32. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2011;121:1092-7.
33. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:667-73.
34. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy 2017;72:274-81.
35. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
36. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. Laryngoscope 2001;111:233-5.
37. Wise MT, Hagaman DD. An immunological approach to chronic and recurrent sinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007;15:10-7.
38. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. Clin Immunol 1999;92:34-48.
39. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2011;25:241-4.
40. Edwards E, Razvi S, Cunningham-Rundles C. IgA deficiency: clinical correlates and responses to pneumococcal vaccine. Clin Immunol 2004;111:93-7.
41. van Gageldonk-Lafeber AB, van der Sande MA, Heijnen ML, Peeters MF, Bartelds AI, Wilbrink B. Risk factors for acute respiratory tract infections in general practitioner patients in The Netherlands: a case-control study. BMC Infect Dis 2007;7:35.
42. Koskinen OM, Husman TM, Meklin TM, Nevalainen AI. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. Eur Respir J 1999;14:1363-7.
43. Shaw Stewart PD. Seasonality and selective trends in viral acute respiratory tract infections q. 2016, 10.1016/j.mehy.2015.11.005.
44. De Sario M, Katsouyanni K, Michelozzi P. Climate change, extreme weather events, air pollution and respiratory health in Europe. Eur Respir J, 2013, 826-43.
45. Neumark T, Brudin L, Engstrom S, Molstad S. Trends in number of consultations and antibiotic prescriptions for respiratory tract infections between 1999 and 2005 in primary healthcare in Kalmar County, Southern Sweden. Scand J Prim Health Care 2009;27:18-24.
46. Rank MA, Wollan P, Kita H, Yawn BP. Acute exacerbations of chronic rhinosinusitis occur in a distinct seasonal pattern. J Allergy Clin Immunol 2010, 10.1016/j.jaci.2010.03.041.
47. Eccles R. An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections. Acta Otolaryngol 2002;122:183-91.
48. Rudmik L, Muzychuk A, Oddone Paolucci E, Mechor B. Chinook wind barosinusitis: an anatomic evaluation. Am J Rhinol Allergy 2009;23:e14-6.
49. Suonpaa J, Antila J. Increase of acute frontal sinusitis in southwestern Finland. Scand J Infect Dis 1990;22:563-8.
50. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. Laryngoscope 2009;119:429-33. .
51. Trevino RJ. Air pollution and its effect on the upper respiratory tract and on allergic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:239-41.
52. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in pharmaceutical workers. Am J Ind Med 2004;46:472-9.
53. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Office equipment and supplies: a modern occupational health concern? Am J Epidemiol 1999;150:1223-8.
54. Duclos P, Sanderson LM, Lipsett M. The 1987 forest fire disaster in California: assessment of emergency room visits. Arch Environ Health 1990;45:53-8.
55. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. Allergy 2018;73:1244-53.
56. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1207-14.
57. Sugiura S, Yasue M, Uchida Y, et al. Prevalence and Risk Factors of MRI Abnormality Which Was Suspected as Sinusitis in Japanese Middle-Aged and Elderly Community Dwellers. BioMed Research International 2018;2018.
58. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. Laryngoscope 2010;120:631-4.
59. Jain R, Stow N, Douglas R. Comparison of anatomical abnormalities in patients with limited and diffuse chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:493-6.
60. Loftus PA, Lin J, Tabaee A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology 2016;6:328-33.
61. Bomeli SR, Branstetter BFt, Ferguson BJ. Frequency of a dental source for acute maxillary sinusitis. Laryngoscope 2009;119:580-4.
62. Mathew AL, Pai KM, Sholapurkar AA. Maxillary sinus findings in the elderly: a panoramic radiographic study. J Contemp Dent Pract 2009;10:E041-8.
63. Wuokko-Landén A, Blomgren K, Välimaa H. Acute rhinosinusitis–are we forgetting the possibility of a dental origin? A retrospective study of 385 patients. Acta Otolaryngol 2019, 10.1080/00016489.2019.1634837.
64. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology 2019;57:32-42.
65. Schatz M, Zeiger RS, Chen W, Yang S-J, Corrao MA, Quinn VP. The burden of rhinitis in a managed care organization. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2008;101:240-7.
66. Scadding G, Bousquet J, Bachert C, et al. Rhinology future trends: 2017 EUFOREA debate on allergic rhinitis. Rhinology 2019;57:49-56.
67. Mortz CG, Andersen KE, Poulsen LK, Kjaer HF, Broesby-Olsen S, Bindslev-Jensen C. Atopic diseases and type I sensitization from adolescence to adulthood in an unselected population (TOACS) with focus on predictors for allergic rhinitis. Allergy 2019;74:308-17.
68. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. Allergy 2019, 10.1111/all.14046.
69. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. Allergy 2018;73:1232-43.
70. Reitsma S, Subramaniam S, Fokkens WWJ, Wang Y. Recent developments and highlights in rhinitis and allergen immunotherapy. Allergy 2018;73:2306-13.
71. Savolainen S. Allergy in patients with acute maxillary sinusitis. Allergy 1989;44:116-22.
72. Ulanovski D, Barenboim E, Raveh E, Grossman A, Azaria B, Shpitzer T. Sinusitis in pilots of different aircraft types: is allergic rhinitis a predisposing factor? Am J Rhinol 2008;22:122-4.
73. Pant H, Ferguson BJ, Macardle PJ. The role of allergy in rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2009;17:232-8.

74. Lin SW, Wang YH, Lee MY, et al. Clinical spectrum of acute rhinosinusitis among atopic and nonatopic children in Taiwan. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:70-5.
75. Leo G, Incorvaia C, AC-TJo, 2018 u. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children? cambridgeorg.
76. Vlastos I, Athanasopoulos I, Mastronikolis NS, et al. Impaired mucociliary clearance in allergic rhinitis patients is related to a predisposition to rhinosinusitis. Ear Nose Throat J 2009;88:E17-9.
77. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. Am J Rhinol Allergy 2009;23:117-22.
78. De S, Leong SC, Fenton JE, Carter SD, Clarke RW, Jones AS. The effect of passive smoking on the levels of matrix metalloproteinase 9 in nasal secretions of children. Am J Rhinol Allergy 2011;25:226-30.
79. Bonham GS, Wilson RW. Children's health in families with cigarette smokers. Am J Public Health 1981;71:290-3.
80. Eyigor H, Basak S. [Evaluation of predisposing factors and bacteriologic agents in pediatric rhinosinusitis]. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2005;15:49-55.
81. Zuskin E, Mustajbegovic J, Schachter EN, et al. Respiratory findings in mail carriers. Int Arch Occup Environ Health 2000;73:136-43.
82. Brook I. Effects of exposure to smoking on the microbial flora of children and their parents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:447-50.
83. Brook I, Gober AE. Effect of smoking cessation on the microbial flora. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:135-8.
84. Davis KS, Casey SE, Mulligan JK, Mulligan RM, Schlosser RJ, Atkinson C. Murine complement deficiency ameliorates acute cigarette smoke-induced nasal damage. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143:152-8.
85. Pacheco-Galvan A, Hart SP, Morice AH. Relationship between gastro-oesophageal reflux and airway diseases: the airway reflux paradigm. Arch Bronconeumol 2011;47:195-203.
86. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. Rhinology 2011;49:11-6.
87. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1350-60.
88. Adams TB, Wharton CM, Quilter L, Hirsch T. The association between mental health and acute infectious illness among a national sample of 18- to 24-year-old college students. J Am Coll Health 2008;56:657-63.
89. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after smoking cessation: Systematic review and meta-analysis. BMJ (Online) 2014;348.
90. Loughlin J, Poulios N, Napalkov P, Wegmuller Y, Monto AS. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. Pharmacoeconomics 2003;21:273-83.
91. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
92. Eloy P, Poirrier AL, De Dorlodot C, Van Zele T, Watelet JB, Bertrand B. Actual concepts in rhinosinusitis: a review of clinical presentations, inflammatory pathways, cytokine profiles, remodeling, and management. Curr Allergy Asthma Rep 2011;11:146-62.
93. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:24.
94. Chuang C-Y, Kao C-L, Huang L-M, et al. Human bocavirus as an important cause of respiratory tract infection in Taiwanese children. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi 2011;44:323-7.
95. Braciale TJ, Sun J, Kim TS. Regulating the adaptive immune response to respiratory virus infection. Nature Reviews Immunology 2012;12:295-305.
96. Kolesnikova L, Heck S, Matrosovich T, Klenk H-D, Becker S, Matrosovich M. Influenza virus budding from the tips of cellular microvilli in differentiated human airway epithelial cells. The Journal of general virology 2013;94:971-6.
97. Tan KS, Ong HH, Yan Y, et al. In Vitro Model of Fully Differentiated Human Nasal Epithelial Cells Infected With Rhinovirus Reveals Epithelium-Initiated Immune Responses. The Journal of infectious diseases 2018;217:906-15.
98. Tan KS, Yan Y, Koh WLH, et al. Comparative Transcriptomic and Metagenomic Analyses of Influenza Virus-Infected Nasal Epithelial Cells From Multiple Individuals Reveal Specific Nasal-Initiated Signatures. Front Microbiol 2018;9:2685.
99. Greve JM, Davis G, Meyer AM, et al. The major human rhinovirus receptor is ICAM-1. Cell 1989;56:839-47.
100. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. J Biol Chem 1999;274:9707-20.
101. Lewis TC, Henderson TA, Carpenter AR, et al. Nasal cytokine responses to natural colds in asthmatic children. Clin Exp Allergy 2012;42:1734-44.
102. Medina RA, García-Sastre A. Influenza A viruses: new research developments. Nature reviews Microbiology 2011;9:590-603.
103. Masaki T, Kojima T, Okabayashi T, et al. A nuclear factor-κB signaling pathway via protein kinase C δ regulates replication of respiratory syncytial virus in polarized normal human nasal epithelial cells. Mol Biol Cell 2011;22:2144-56.
104. Lamb RA KR. Orthomyxoviridae: The viruses and their replication. In: Knipe DM HP, (ed). Fields Virology fourth edition. Philadelphia, 2001, 1487-531.
105. Sugrue RJ. Interactions between respiratory syncytial virus and the host cell: opportunities for antivirus strategies? Expert Rev Mol Med 2006;8:1-17.
106. Othumpangat S, Regier M, Piedimonte G. Nerve growth factor modulates human rhinovirus infection in airway epithelial cells by controlling ICAM-1 expression. American Journal of Physiology Lung cellular and Molecular Physiology 2012;302:L1057-66.
107. van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. Rhinology 1999;37:97-103.
108. Suptawiwat O, Tantilipikorn P, Boonarkart C, et al. Enhanced Susceptibility of Nasal Polyp Tissues to Avian and Human Influenza Viruses. PLoS One 2010;5:e12973.
109. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. Proceedings of the National Academy of Sciences 2004;101:4620-4.
110. Matrosovich M, Zhou N, Kawaoka Y, Webster R. The surface glycoproteins of H5 influenza viruses isolated from humans, chickens, and wild aquatic birds have distinguishable properties. J Virol 1999;73:1146-55.
111. Yan Y, Tan KS, Li C, et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. The Journal of allergy and clinical immunology 2016;138:276-81.e15.
112. Aab A, Wirz O, van de Veen W, et al. Human rhinoviruses enter and induce proliferation of B lymphocytes. Allergy 2017;72:232-43.
113. Le T, Psaltis A, Tan LW, Wormald PJ. The efficacy of topical antibiofilm agents in a sheep model of rhinosinusitis. Am J Rhinol 2008;22:560-7.
114. Wang D-Y, Li Y, Yan Y, Li C, Shi L. Upper airway stem cells: understanding the nose and role for future cell therapy. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:490.
115. Kast JI, McFarlane AJ, Głobińska A, et al. Respiratory syncytial virus infection influences tight junction integrity. Clin Exp Immunol 2017;190:351-9.
116. Tian T, Zi X, Peng Y, et al. H3N2 influenza virus infection enhances oncostatin M expression in human nasal epithelium. Exp Cell Res 2018;371:322-9.
117. Yeo N-K, Jang YJ. Rhinovirus infection-induced alteration of tight junction and adherens junction components in human nasal epithelial cells. The Laryngoscope 2009, 10.1002/lary.20764:n/a-n/a.
118. Yan Y, Gordon WM, Wang D-Y. Nasal epithelial repair and remodeling in physical injury, infection, and inflammatory diseases. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg

2013;21:263-70.
119. Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, et al. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? Allergy 2006;61:1249-58.
120. Clay CC, Reader JR, Gerriets JE, Wang TT, Harrod KS, Miller LA. Enhanced viral replication and modulated innate immune responses in infant airway epithelium following H1N1 infection. J Virol 2014;88:7412-25.
121. Wang Z, Wan Y, Qiu C, et al. Recovery from severe H7N9 disease is associated with diverse response mechanisms dominated by CD8+ T cells. Nature Communications 2015;6:6833.
122. Andres-Terre M, McGuire HM, Pouliot Y, et al. Integrated, Multi-cohort Analysis Identifies Conserved Transcriptional Signatures across Multiple Respiratory Viruses. Immunity 2015;43:1199-211.
123. Klinkhammer J, Schnepf D, Ye L, et al. IFN-λ prevents influenza virus spread from the upper airways to the lungs and limits virus transmission. eLife 2018;7.
124. Huong TN, Yan Y, Jumat MR, et al. A sustained antiviral host response in respiratory syncytial virus infected human nasal epithelium does not prevent progeny virus production. Virology 2018;521:20-32.
125. Pedersen M, Sakakura Y, Winther B, Brofeldt S, Mygind N. Nasal mucociliary transport, number of ciliated cells, and beating pattern in naturally acquired common colds. Eur J Respir Dis Suppl 1983;128 (Pt 1):355-65.
126. Kuiken T, van den Hoogen BG, van Riel DAJ, et al. Experimental human metapneumovirus infection of cynomolgus macaques (Macaca fascicularis) results in virus replication in ciliated epithelial cells and pneumocytes with associated lesions throughout the respiratory tract. Am J Pathol 2004;164:1893-900.
127. Lopez-Souza N, Favoreto S, Wong H, et al. In vitro susceptibility to rhinovirus infection is greater for bronchial than for nasal airway epithelial cells in human subjects. The Journal of allergy and clinical immunology 2009;123:1384-90.e2.
128. Smith CM, Kulkarni H, Radhakrishnan P, et al. Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection. The European Respiratory Journal 2014;43:485-96.
129. Jumat MR, Yan Y, Ravi LI, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. Virology 2015;484:395-411.
130. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. The Journal of allergy and clinical immunology 1991;87:457-67.
131. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. Clin Microbiol Rev 2017;30:321-48.
132. Naclerio RM, Proud D, Lichtenstein LM, et al. Kinins are generated during experimental rhinovirus colds. J Infect Dis 1988;157:133-42.
133. Linden M, Greiff L, Andersson M, et al. Nasal cytokines in common cold and allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1995;25:166-72.
134. Yuta A, Doyle WJ, Gaumond E, et al. Rhinovirus infection induces mucus hypersecretion. Am J Physiol 1998;274:L1017-23.
135. Villenave R, Thavagnanam S, Sarlang S, et al. In vitro modeling of respiratory syncytial virus infection of pediatric bronchial epithelium, the primary target of infection in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 2012;109:5040-5.
136. Baños-Lara MDR, Piao B, Guerrero-Plata A. Differential mucin expression by respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infection in human epithelial cells. Mediators Inflamm 2015;2015:347292.
137. Baos SC, Phillips DB, Wildling L, McMaster TJ, Berry M. Distribution of sialic acids on mucins and gels: a defense mechanism. Biophys J 2012;102:176-84.
138. Cohen M, Zhang X-Q, Senaati HP, et al. Influenza A penetrates host mucus by cleaving sialic acids with neuraminidase. Virol J 2013;10:321.
139. Morris DE, Cleary DW, Clarke SC. Secondary Bacterial Infections Associated with Influenza Pandemics. Front Microbiol 2017;8:1041.
140. Gipson IK, Spurr-Michaud S, Tisdale A, Menon BB. Comparison of the transmembrane mucins MUC1 and MUC16 in epithelial barrier function. PLoS One 2014;9:e100393.
141. Kim KC. Role of epithelial mucins during airway infection. Pulm Pharmacol Ther 2012;25:415-9.
142. Dhar P, McAuley J. The Role of the Cell Surface Mucin MUC1 as a Barrier to Infection and Regulator of Inflammation. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2019;9.
143. McAuley JL, Corcilius L, Tan H-X, Payne RJ, McGuckin MA, Brown LE. The cell surface mucin MUC1 limits the severity of influenza A virus infection. Mucosal Immunol 2017;10:1581-93.
144. de Bentzmann S, Polette M, Zahm JM, et al. Pseudomonas aeruginosa virulence factors delay airway epithelial wound repair by altering the actin cytoskeleton and inducing overactivation of epithelial matrix metalloproteinase-2. Laboratory Investigation; Journal of Technical Methods and Pathology 2000;80:209-19.
145. Passariello C, Schippa S, Conti C, et al. Rhinoviruses promote internalisation of Staphylococcus aureus into non-fully permissive cultured pneumocytes. Microbes Infect 2006;8:758-66.
146. van Cauwenberge P, Ingels K. Effects of viral and bacterial infection on nasal and sinus mucosa. Acta Otolaryngol 1996;116:316-21.
147. Min J-Y, Shin S-H, Kwon HJ, Jang YJ. Levocetirizine inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesion to nasal epithelial cells through down-regulation of cell adhesion molecules. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2012;108:44-8.
148. Wang JH, Lee SH, Kwon HJ, Jang YJ. Clarithromycin inhibits rhinovirus-induced bacterial adhesions to nasal epithelial cells. Laryngoscope 2010;120:193-9.
149. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously. Laryngoscope 2009;119:1406-11.
150. Jang YJ, Lee Y-H, Shin S-H. Rhinovirus-infected nasal polyp epithelial cells: effect on the activation and migration of eosinophils by airborne fungi. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2010;104:434-9.
151. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). Clinical and experimental allergy : Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2016;46:21-41.
152. Vareille M, Kieninger E, Edwards MR, Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses. Clin Microbiol Rev 2011;24:210-29.
153. Kudva A, Scheller EV, Robinson KM, et al. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950) 2011;186:1666-74.
154. Diavatopoulos DA, Short KR, Price JT, et al. Influenza A virus facilitates Streptococcus pneumoniae transmission and disease. FASEB Journal 2010;24:1789-98.
155. Marks LR, Davidson BA, Knight PR, Hakansson AP. Interkingdom signaling induces Streptococcus pneumoniae biofilm dispersion and transition from asymptomatic colonization to disease. mBio 2013;4.
156. Deng Y, Yan Y, Tan KS, et al. MicroRNA-146a induction during influenza H3N2 virus infection targets and regulates TRAF6 levels in human nasal epithelial cells (hNECs). Exp Cell Res 2017;352:184-92.
157. Grainge CL, Davies DE. Epithelial injury and repair in airways diseases. Chest 2013;144:1906-12.
158. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. Front Immunol 2018;9:2514.
159. Cui L, Zheng D, Lee YH, et al. Metabolomics Investigation Reveals Metabolite Mediators Associated with Acute Lung Injury and Repair in a Murine Model of Influenza Pneumonia. Sci Rep 2016;6:26076.
160. Ivan FX, Rajapakse JC, Welsch RE, et al. Differential pulmonary transcriptomic profiles in murine lungs infected with low and highly virulent influenza H3N2 viruses reveal dysregulation of TREM1 signaling, cytokines, and chemokines. Functional & integrative genomics 2012;12:105-17.

161. Ivan FX, Tan KS, Phoon MC, et al. Neutrophils infected with highly virulent influenza H3N2 virus exhibit augmented early cell death and rapid induction of type I interferon signaling pathways. Genomics 2013;101:101-12.
162. Li N, Parrish M, Chan TK, et al. Influenza infection induces host DNA damage and dynamic DNA damage responses during tissue regeneration. Cell Mol Life Sci 2015;72:2973-88.
163. Raval F, Nikolajczyk BS. The Bidirectional Relationship between Metabolism and Immune Responses. Discoveries 2013;1:e6.
164. Thomas M, Yawn BP, Price D, Lund V, Mullol J, Fokkens W. EPOS Primary Care Guidelines: European Position Paper on the Primary Care Diagnosis and Management of Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007 - a summary. Prim Care Respir J 2008;17:79-89.
165. Steurer J, Held U, Bachmann LM, Holzmann D, Ott P, Miettinen OS. Clinical diagnosis of acute bacterial rhinosinusitis, typical of experts. J Eval Clin Pract 2009;15:614-9.
166. Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. Br J Gen Pract 2005;55:603-8.
167. Hansen JG. Management of acute rhinosinusitis in Danish general practice: a survey. Clin Epidemiol 2011;3:213-6.
168. Meltzer EO, Hamilos DL. Rhinosinusitis diagnosis and management for the clinician: a synopsis of recent consensus guidelines. Mayo Clin Proc 2011;86:427-43.
169. Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg 2011;40 Suppl 2:S99-193.
170. Klossek JM, Mesbah K. Presentation and treatment of acute maxillary sinusitis in general practice: a French observational study. Rhinology 2011;49:84-9.
171. Hoffmans R, Schermer T, van Weel C, Fokkens W. Management of rhinosinusitis in Dutch general practice. Prim Care Respir J 2011;20:64-70.
172. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. Pediatrics 2009;123:e193-8.
173. Piatt JH, Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. J Neurosurg Pediatr 2011;7:567-74.
174. Kristo A, Uhari M. Timing of rhinosinusitis complications in children. Pediatr Infect Dis J 2009;28:769-71.
175. Hicks CW, Weber JG, Reid JR, Moodley M. Identifying and managing intracranial complications of sinusitis in children: a retrospective series. Pediatr Infect Dis J 2011;30:222-6.
176. Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. Rhinology 2011;49:264-71.
177. Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. J Allergy Clin Immunol 2003;111:S520-9.
178. Berg O, Carenfelt C. Analysis of symptoms and clinical signs in the maxillary sinus empyema. Acta Otolaryngol 1988;105:343-9.
179. Williams Jr. JW, Simel DL, Roberts L, Samsa GP. Clinical evaluation for sinusitis. Making the diagnosis by history and physical examination. Ann Intern Med 1992;117:705-10.
180. Spector S. Parameters for the diagnosis and management of sinusitis J Allergy Clin Immunol 1998;dec:107-44.
181. Damm M, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Impact of functional endoscopic sinus surgery on symptoms and quality of life in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2002;112:310-5.
182. Benninger MS, Senior BA. The development of the Rhinosinusitis Disability Index. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1175-9.
183. Metson RB, Gliklich RE. Clinical outcomes in patients with chronic sinusitis. Laryngoscope 2000;110:24-8.
184. Ebell MH, McKay B, Dale A, Guilbault R, Ermias Y. Accuracy of Signs and Symptoms for the Diagnosis of Acute Rhinosinusitis and Acute Bacterial Rhinosinusitis. Ann Fam Med 2019;17:164-72.
185. Hansen JG, Hojbjerg T, Rosborg J. Symptoms and signs in culture-proven acute maxillary sinusitis in a general practice population. APMIS 2009;117:724-9.
186. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. Fam Med 1996;28:183-8.
187. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. Br J Gen Pract 2016;66:e612-e32.
188. Hansen JG, Lund E. The association between paranasal computerized tomography scans and symptoms and signs in a general practice population with acute maxillary sinusitis. APMIS 2011;119:44-8.
189. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. BMJ 1995;311:233-6.
190. Dilger AE, Peters AT, Wunderink RG, et al. Procalcitonin as a Biomarker in Rhinosinusitis: A Systematic Review. American Journal of Rhinology & Allergy 2018;33:103-12.
191. Gwaltney Jr. JM, Gwaltney. Rhinovirus infection of the normal human airway. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:9.
192. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
193. Kasapoglu F, Coskun H, Ozmen OA, Akalin H, Ener B. Acute invasive fungal rhinosinusitis: evaluation of 26 patients treated with endonasal or open surgical procedures. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;143:614-20.
194. Suslu AE, Ogretmenoglu O, Suslu N, Yucel OT, Onerci TM. Acute invasive fungal rhinosinusitis: our experience with 19 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009;266:77-82.
195. Marshall AH, Jones NS, Robertson IJ. CSF rhinorrhoea: the place of endoscopic sinus surgery. Br J Neurosurg 2001;15:8-12.
196. Padua FG, Bezerra TF, Voegels RL, Bento RF. The efficacy of functional endoscopic sinus surgery in the evolution of fever of unknown origin in ICU patients. Acta Otolaryngol 2011;131:166-72.
197. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2010;24:389-91.
198. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD000247.
199. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, Del Mar CB, Glasziou PP, Heneghan CJ. Corticosteroids for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2015;2016.
200. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD009345.
201. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, Mir NA, van Driel ML. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD009612.
202. Li S, Yue J, Dong BR, Yang M, Lin X, Wu T. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD008800.
203. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, Hwang YW, Moon YS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006362.
204. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, Lesslar O, Skrt A. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2012:CD004976.
205. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2013;6:CD008231.
206. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2015:CD006821.
207. Singh AK, Gupta P, Verma N, et al. Fungal rhinosinusitis: Microbiological and histopathological perspective. J Clin Diagnostic Res 2017;11:DC10-DC2.
208. Quick M. Cochrane commentary: Probiotics for prevention of acute upper respiratory infection. Explore: The Journal of Science and Healing 2015;11:418-20.
209. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD000980.
210. Quidel S, Gomez E, Bravo-Soto G, Ortigoza A. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold?

Medwave 2018;18:e7261.
211. Gomez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza A. Does vitamin C prevent the common cold? Medwave 2018;18:e7235.
212. Ran L, Zhao W, Wang J, et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials. BioMed Research International 2018;2018:1837634.
213. Vorilhon P, Arpajou B, Vaillant Roussel H, Merlin E, Pereira B, Cabaillot A. Efficacy of vitamin C for the prevention and treatment of upper respiratory tract infection. A meta-analysis in children. Eur J Clin Pharmacol 2018;21:21.
214. Simancas-Racines D, Franco JV, Guerra CV, Felix ML, Hidalgo R, Martinez-Zapata MJ. Vaccines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2017;2017.
215. Lee HK, Hwang IH, Kim SY, Pyo SY. The effect of exercise on prevention of the common cold: a meta-analysis of randomized controlled trial studies. Korean Journal of Family Medicine 2014;35:119-26.
216. Karsch-Volk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2014:CD000530.
217. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2011;2013:CD001364.
218. Hemila H, Petrus EJ, Fitzgerald JT, Prasad A. Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2016;82:1393-8.
219. Hemila H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Open Forum Infectious Diseases 2017;4:ofx059.
220. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. [A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis]. Forschende Komplementarmedizin (2006) 2016;23:165-9.
221. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. MMW fortschritte der medizin 2015;157:6-11.
222. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. Rhinology 2012;50:417-26.
223. Vishnyakov VV, Sinkov DE. Herbal medicine as add-on therapy in acute Rhinosinusitis: results of an open randomized cohort study with the herbal combination Sinupret. Zeitschrift fur phytotherapie 2013;34:262-5.
224. Popovich VI, Koshel IV. Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. Clinical Phytoscience 2017;3.
225. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Laryngoscope 2004;114:738-42.
226. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute nonpurulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. Eur Arch Otorhinolaryngol 2008;265:1355-9.
227. Cáceres DD, Hancke JL, Burgos RA, S, berg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to asses the effectiveness of standardized Andrographis paniculata extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. Phytomedicine 1999;6:217-23.
228. Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, et al. A double blind, placebo-controlled study of Andrographis paniculata fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. Phytomedicine 2002;9:589-97.
229. Hawkins J, Baker C, Cherry L, Dunne E. Black elderberry (Sambucus nigra) supplementation effectively treats upper respiratory symptoms: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. Complement Ther Med 2019;42:361-5.
230. Lund VJ, Grouin JM, Eccles R, Bouter C, Chabolle F. Efficacy of fusafungine in acute rhinopharyngitis: a pooled analysis. Rhinology 2004;42:207-12.
231. Fokkens WJJ, Lund VJJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012;50:1-12.
232. Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. BMJ (clinical research ed) 1996;313:325-9.
233. Hadley JA, Mösges R, Desrosiers M, Haverstock D, van Veenhuyzen D, Herman-Gnjidic Z. Moxifloxacin five-day therapy versus placebo in acute bacterial rhinosinusitis. Laryngoscope 2010;120:1057-62.
234. Høsøien E, Lund AB, Vasseljen O. Similar effect of therapeutic ultrasound and antibiotics for acute bacterial rhinosinusitis: a randomised trial. J Physiother 2010;56:29-32.
235. Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. Pediatrics 2009;124:9-15.
236. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015;79:2178-86.
237. Garbutt JM, Banister C, Spitznagel E, Piccirillo JF. Amoxicillin for acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. JAMA 2012;307:685-92.
238. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1289-95.
239. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints? A randomized double-blind clinical trial. J Fam Pract 2005;54:144-51.
240. Haye R, Lingaas E, Høivik HO, Odegård T. Azithromycin versus placebo in acute infectious rhinitis with clinical symptoms but without radiological signs of maxillary sinusitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:309-12.
241. Lindbaek M, Kaastad E, Dølvik S, Johnsen U, Laerum E, Hjortdahl P. Antibiotic treatment of patients with mucosal thickening in the paranasal sinuses, and validation of cut-off points in sinus CT. Rhinology 1998;36:7-11.
242. Stalman W, van Essen GA, van der Graaf Y, de Melker RA. The end of antibiotic treatment in adults with acute sinusitis-like complaints in general practice? A placebo-controlled double-blind randomized doxycycline trial. Br J Gen Pract 1997;47:794-9.
243. van Buchem FL, Knottnerus JA, Schrijnemaekers VJ, et al. Primary-care-based randomised placebo-controlled trial of antibiotic treatment in acute maxillary sinusitis. Lancet 1997;349:683-7.
244. Garbutt JM, Goldstein M, Gellman E, Shannon W, Littenberg B. A randomized, placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for children with clinically diagnosed acute sinusitis. Pediatrics 2001;107:619-25.
245. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, Ilkko E, Koivunen P, Alho OP. Cefuroxime axetil versus placebo for children with acute respiratory infection and imaging evidence of sinusitis: a randomized, controlled trial. Acta Paediatr 2005;94:1208-13.
246. Khoshdel A, Panahande GR, Noorbakhsh MK, Malek Ahmadi MR, Lotfizadeh M, Parvin N. A comparison of the efficacy of amoxicillin and nasal irrigation in treatment of acute sinusitis in children. Korean J Pediatr 2014;57:479-83.
247. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. BMC Infect Dis 2014;14:13.
248. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet 2005;365:579-87.
249. Dolk FCK, Pouwels KB, Smith DRM, Robotham JV, Smieszek T. Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? J Antimicrob Chemother 2018;73:ii2-ii10.
250. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 data: European Centre for Disease Prevention and Control, 2014.
251. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. 2017. https://www.ecdc.europa.eu/sites/

portal/files/documents/Final_2017_EAAD_ESAC-Net_Summary-edited%20-%20FINALwith%20erratum.pdf.
252. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. Bmj 2010;340:c2096.
253. Cordoba G, Siersma V, Lopez-Valcarcel B, et al. Prescribing style and variation in antibiotic prescriptions for sore throat: cross-sectional study across six countries. BMC Fam Pract 2015;16:7.
254. Lemiengre MB, Verbakel JY, Colman R, et al. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: a cluster randomised controlled trial of two interventions. Br J Gen Pract 2018;68:e204-e10.
255. Vervloet M, Meulepas MA, Cals JWL, Eimers M, Van Der Hoek LS, Van Dijk L. Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. Npj primary care respiratory medicine 2016;26.
256. van der Velden AW, Kuyvenhoven MM, Verheij TJM. Improving antibiotic prescribing quality by an intervention embedded in the primary care practice accreditation: The ARTI4 randomized trial. J Antimicrob Chemother 2016;71:257-63.
257. Rebnord IK, S, vik H, Batman Mjelle A, Hunskaar S. Out-of-hours antibiotic prescription after screening with C reactive protein: a randomised controlled study. BMJ open 2016;6.
258. Persell SD, Doctor JN, Friedberg MW, et al. Behavioral interventions to reduce inappropriate antibiotic prescribing: a randomized pilot trial. BMC Infect Dis 2016;16:373.
259. Meeker D, Linder JA, Fox CR, et al. Effect of Behavioral Interventions on Inappropriate Antibiotic Prescribing Among Primary Care Practices: a Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:562-70.
260. Keith PK, Dymek A, Pfaar O, et al. Fluticasone furoate nasal spray reduces symptoms of uncomplicated acute rhinosinusitis: a randomised placebo-controlled study. Prim Care Respir J 2012;21:267-75.
261. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. Annals of allergy, asthma and immunology 2012;108:275-9.
262. Williamson IG, Rumsby K, Benge S, et al. Antibiotics and topical nasal steroid for treatment of acute maxillary sinusitis: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298:2487-96.
263. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. Rhinology 2007;45:190-6.
264. Dolor RJ, Witsell DL, Hellkamp AS, Williams JW, Califf RM, Simel DL. Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. JAMA 2001;286:3097-105.
265. Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Annals of allergy, asthma & immunology 2002;89:271-8.
266. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Danzig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. J Allergy Clin Immunol 2000;106:630-7.
267. Svensson J, Lundberg J, Olsson P, Stjarne P, Tennvall GR. Cost-effectiveness of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Primary Care Respiratory Journal 2012;21:412-8.
268. Rahmati MB, Mohebi S, Shahmohammadi S, Rezai MS. Fluticasone nasal spray as an adjunct to Amoxicillin for acute sinusitis in children: a randomized controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17:3068-72.
269. Barlan IB, Erkan E, Bakir M, Berrak S, Basaran MM. Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;78:598-601.
270. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014.
271. Venekamp RP, Bonten MJ, Rovers MM, Verheij TJ, Sachs AP. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial. CMAJ : Canadian Medical Association Journal 2012;184:E751-7.
272. Ratau NP, Snyman JR, Swanepoel C. Short-course, low-dose oral betamethasone as an adjunct in the treatment of acute infective sinusitis: a comparative study with placebo. Clin Drug Investig 2004;24:577-82.
273. Klossek JM, Desmonts-Gohler C, Deslandes B, et al. Treatment of functional signs of acute maxillary rhinosinusitis in adults: Efficacy and tolerance of administration of oral prednisone for 3 days. [French]. Presse Med 2004;33:303-9.
274. Gehanno P, Beauvillain C, Bobin S, et al. Short therapy with amoxicillin-clavulanate and corticosteroids in acute sinusitis: results of a multicentre study in adults. Scand J Infect Dis 2000;32:679-84.
275. McCormick DP, John SD, Swischuk LE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of decongestant-antihistamine for the treatment of sinusitis in children. Clin Pediatr (Phila) 1996;35:457-60.
276. Braun JJ, Alabert JP, Michel FB, et al. Adjunct effect of loratadine in the treatment of acute sinusitis in patients with allergic rhinitis. Allergy 1997;52:650-5.
277. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. Laryngoscope 2002;112:320-5.
278. Adam P, Stiffman M, Blake Jr. RL, P A, M S, Blake RL J. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. Arch Fam Med 1998;7:39-43.
279. Rabago D, Zgierska A, Mundt M, Barrett B, Bobula J, Maberry R. Efficacy of daily hypertonic saline nasal irrigation among patients with sinusitis: a randomized controlled trial. J Fam Pract 2002;51:1049-55.
280. Gelardi M, Mezzoli A, Fiorella ML, Carbonara M, Di Gioacchino M, Ciprandi G. Nasal irrigation with lavonase as ancillary treatment of acute rhinosinusitis: a pilot study. J Biol Regul Homeost Agents 2009;23:79-84.
281. Little P, Moore M, Kelly J, et al. Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial. BMJ : British Medical Journal 2013;347:f6041.
282. Little P, Stuart B, Mullee M, et al. Effectiveness of steam inhalation and nasal irrigation for chronic or recurrent sinus symptoms in primary care: a pragmatic randomized controlled trial. CMAJ 2016;188:940-9.
283. Gomez Barreto D, De la Torre C, Alvarez A, et al. Safety and efficacy of OM-85-BV plus amoxicillin/clavulanate in the treatment of subacute sinusitis and in the prevention of recurrent infections in children: Seguridad Y Eficacia De Om-85-Bv Mas Amoxicilina/Clavulanato En El Tratamiento De La Sinusitis S. Allergol Immunopathol (Madr) 1998;26:17-22.
284. Friese KH, Zabalotnyi DI. Homeopathy in acute rhinosinusitis. A double-blind, placebo controlled study shows the effeciency and tolerability of a homeopathic combination remedy. [German]. HNO 2007;55:271-7.
285. Zabolotnyi DI, Kneis KC, Richardson A, et al. Efficacy of a complex homeopathic medication (Sinfrontal) in patients with acute maxillary sinusitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Explore (new york, NY) 2007;3:98-109.
286. Kneis KC, Gandjour A. Economic evaluation of Sinfrontal in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults. Applied health economics and health policy 2009;7:181-91.
287. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis. Laryngoscope 2012;122:1887-92.
288. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis--results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. Laryngorhinootologie 1997;76:23-7.
289. Neubauer N, MÃ¤rz RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. Phytomedicine 1994;1:177-81.
290. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K,

Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology 2012;50:37-44.
291. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from Pelargonium sidoides EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Rhinology 2009;47:51-8.
292. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD006323.
293. Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. ORL; Journal for Oto-rhino-laryng and its Related Specialties 2015;77:27-32.
294. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014.
295. Myint TT, Madhava H, Balmer P, et al. The impact of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease: a literature review. Adv Ther 2013;30:127-51.
296. Benninger MS. Acute bacterial rhinosinusitis and otitis media: changes in pathogenicity following widespread use of pneumococcal conjugate vaccine. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138:274-8.
297. Brook I, Gober AE. Frequency of recovery of pathogens from the nasopharynx of children with acute maxillary sinusitis before and after the introduction of vaccination with the 7-valent pneumococcal vaccine. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:575-9.
298. Marom T, Alvarez-Fernandez PE, Jennings K, Patel JA, McCormick DP, Chonmaitree T. Acute bacterial sinusitis complicating viral upper respiratory tract infection in young children. Pediatr Infect Dis J 2014;33:803-8.
299. Ciofalo A, de Vincentiis M, Zambetti G, et al. Olfactory dysfunction in acute rhinosinusitis: intranasal sodium hyaluronate as adjuvant treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017;274:803-8.
300. Unuvar E, Tamay Z, Yildiz I, et al. Effectiveness of erdosteine, a second generation mucolytic agent, in children with acute rhinosinusitis: a randomized, placebo controlled, double-blinded clinical study. Acta Paediatr 2010;99:585-9.
301. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. Fam Pract 2012;29:147-53.
302. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2012;50:1-12.
303. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis Update. Emerg Med Clin North Am 2019;37:41-54.
304. Mehta VJ, Ling JD, Mawn LA. Socioeconomic Disparities in the Presentation of Acute Bacterial Sinusitis Complications in the Pediatric Population. Semin Ophthalmol 2016;31:405-8.
305. Quraishi H, Zevallos JP. Subdural empyema as a complication of sinusitis in the pediatric population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1581-6.
306. Domville-Lewis C, Friedland PL, Santa Maria PL. Pott's puffy tumour and intracranial complications of frontal sinusitis in pregnancy. J Laryngol Otol 2013;127 Suppl 1:S35-8.
307. Gilbey P, McGruthers L, Morency AM, Shrim A. Rhinosinusitis-related quality of life during pregnancy. Am J Rhinol Allergy 2012;26:283-6.
308. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. Rhinology 2016;54:99-104.
309. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. Laryngoscope 1970;80:1414-28.
310. Sultesz M, Csakanyi Z, Majoros T, Farkas Z, Katona G. Acute bacterial rhinosinusitis and its complications in our pediatric otolaryngological department between 1997 and 2006. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:1507-12.
311. Tachibana T, Kariya S, Orita Y, et al. Factors that prolong the duration of recovery in acute rhinosinusitis with orbital complications. Acta Otolaryngol 2019;139:52-6.
312. Chaiyasate S, Fooanant S, Navacharoen N, Roongrotwattanasiri K, Tantilipikorn P, Patumanond J. The complications of sinusitis in a tertiary care hospital: types, patient characteristics, and outcomes. Int J Otolaryngol 2015;2015:709302.
313. Eufinger H, Machtens E. Purulent pansinusitis, orbital cellulitis and rhinogenic intracranial complications. J Craniomaxillofac Surg 2001;29:111-7.
314. Miah MS, Nix P, Koukkoullis A, Sandoe J. Microbial causes of complicated acute bacterial rhinosinusitis and implications for empirical antimicrobial therapy. J Laryngol Otol 2016;130:169-75.
315. Mortimore S, Wormald PJ. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis. J Laryngol Otol 1997;111:719-23.
316. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2005;133:32-7.
317. Sedaghat AR, Wilke CO, Cunningham MJ, Ishman SL. Socioeconomic disparities in the presentation of acute bacterial sinusitis complications in children. Laryngoscope 2014;124:1700-6.
318. Lee WH, Kim JW, Lim JS, Kong IG, Choi HG. Chronic rhinosinusitis increases the risk of hemorrhagic and ischemic stroke: A longitudinal follow-up study using a national sample cohort. PLoS One 2018;13:e0193886.
319. Sharma S, Josephson GD. Orbital complications of acute sinusitis in infants: a systematic review and report of a case. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2014;140:1070-3.
320. Capra G, Liming B, Boseley ME, Brigger MT. Trends in orbital complications of pediatric rhinosinusitis in the United States. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2015;141:12-7.
321. Torretta S, Guastella C, Marchisio P, et al. Sinonasal-Related Orbital Infections in Children: A Clinical and Therapeutic Overview. J Clin Med 2019;8.
322. El Mograbi A, Ritter A, Najjar E, Soudry E. Orbital Complications of Rhinosinusitis in the Adult Population: Analysis of Cases Presenting to a Tertiary Medical Center Over a 13-Year Period. Ann Otol Rhinol Laryngol 2019;128:563-8.
323. Schollin Ask L, Hultman Dennison S, Stjarne P, et al. Most preschool children hospitalised for acute rhinosinusitis had orbital complications, more common in the youngest and among boys. Acta Paediatr 2017;106:268-73.
324. 324. Clayman GL, Adams GL, Paugh DR, Koopmann Jr. CF. Intracranial complications of paranasal sinusitis: a combined institutional review. Laryngoscope 1991;101:234-9.
325. Wan Y, Shi G, Wang H. Treatment of Orbital Complications Following Acute Rhinosinusitis in Children. Balkan Med J 2016;33:401-6.
326. Georgakopoulos CD, Eliopoulou MI, Stasinos S, Exarchou A, Pharmakakis N, Varvarigou A. Periorbital and orbital cellulitis: a 10-year review of hospitalized children. Eur J Ophthalmol 2010;20:1066-72.
327. Mekhitarian Neto L, Pignatari S, Mitsuda S, Fava AS, Stamm A. Acute sinusitis in children: a retrospective study of orbital complications. Braz J Otorhinolaryngol 2007;73:75-9.
328. Dennison SH, Ask LS, Eriksson M, et al. Serious complications due to acute rhinosinusitis in children up to five years old in Stockholm, Sweden - Still a challenge in the pneumococcal conjugate vaccine era. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019;121:50-4.
329. Pena MT, Preciado D, Orestes M, Choi S. Orbital complications of acute sinusitis: changes in the post-pneumococcal vaccine era. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013;139:223-7.
330. Chen J-H, Chen M-C, Ho Y-H, Chong P-N. A rare case of septic cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis. Tzu Chi Medical Journal 2019;31:63.
331. Park HW. Orbital subperiosteal hematoma associated with sinus infection. Rhinology Journal 2010;48.
332. Rimal D. An unusual presentation of sphenoid sinusitis with septicaemia in a healthy young adult. Emergency Medicine Journal 2006;23:e36-e.
333. Al-Madani MV, Khatatbeh AE, Rawashdeh RZ, Al-Khtoum NF, Shawagfeh NR. The prev-

alence of orbital complications among children and adults with acute rhinosinusitis. Braz J Otorhinolaryngol 2013;79:716-9.
334. Chang YS, Chen PL, Hung JH, et al. Orbital complications of paranasal sinusitis in Taiwan, 1988 through 2015: Acute ophthalmological manifestations, diagnosis, and management. PLoS One 2017;12:e0184477.
335. Radovani P, Vasili D, Xhelili M, Dervishi J. Orbital complications of sinusitis. Balkan Med J 2013;30:151-4.
336. Dankbaar JW, van Bemmel AJ, Pameijer FA. Imaging findings of the orbital and intracranial complications of acute bacterial rhinosinusitis. Insights Imaging 2015;6:509-18.
337. Ho CF, Huang YC, Wang CJ, Chiu CH, Lin TY. Clinical analysis of computed tomography-staged orbital cellulitis in children. J Microbiol Immunol Infect 2007;40:518-24.
338. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K, Vaiman M, Goldman M, Kessler A. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. Rhinology 2008;46:334-7.
339. Constantin F, Niculescu PA, Petre O, et al. Orbital cellulitis and brain abscess - rare complications of maxillo-spheno-ethmoidal rhinosinusitis. Rom J Ophthalmol 2017;61:133-6.
340. Sanan A, Shumrick C, Nyquist G, Rosen M. Intra-optic nerve abscess: A rare complication of acute sinusitis. Otolaryngology Case Reports 2017;2:13-5.
341. Gavriel H, Jabarin B, Israel O, Eviatar E. Conservative Management for Subperiosteal Orbital Abscess in Adults: A 20-Year Experience. Ann Otol Rhinol Laryngol 2018;127:162-6.
342. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. Neuroimaging Clin N Am 2010;20:511-26.
343. Huang SF, Lee TJ, Lee YS, Chen CC, Chin SC, Wang NC. Acute rhinosinusitis-related orbital infection in pediatric patients: a retrospective analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2011;120:185-90.
344. Jabarin B, Marom T, Gavriel H, Eviatar E, Pitaro J. Orbital complications secondary to acute rhinosinusitis in toddlers: A unique age group. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019;121:46-9.
345. Siedek V, Kremer A, Betz CS, Tschiesner U, Berghaus A, Leunig A. Management of orbital complications due to rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:1881-6.
346. Trivic A, Cevik M, Folic M, et al. Management of Orbital Complications of Acute Rhinosinusitis in Pediatric Patients: A 15-Year Single-Center Experience. Pediatr Infect Dis J 2019, 10.1097/INF.0000000000002414.
347. Jones NS, Walker JL, Bassi S, Jones T, Punt J. The intracranial complications of rhinosinusitis: can they be prevented? Laryngoscope 2002;112:59-63.
348. Oxford LE, McClay J. Medical and surgical management of subperiosteal orbital abscess secondary to acute sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006;70:1853-61.
349. Younis RT, Lazar RH, Anand VK. Intracranial complications of sinusitis: a 15-year review of 39 cases. Ear Nose Throat J 2002;81:636-8,40-42,44.
350. Wong SJ, Levi J. Management of pediatric orbital cellulitis: A systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018;110:123-9.
351. Todman MS, Enzer YR. Medical management versus surgical intervention of pediatric orbital cellulitis: the importance of subperiosteal abscess volume as a new criterion. Ophthal Plast Reconstr Surg 2011;27:255-9.
352. Ismi O, Vayisoğlu Y, Bal KK, Helvaci I, Görür K, Ozcan C. Surgical Treatment of Rhinosinusitis-Related Orbital Complications: Factors Affecting Irreversible Blindness. J Craniofac Surg 2018;29:1294-9.
353. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. Acta Otorhinolaryngol Belg 2001;55:265-72.
354. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. Rhinology 2009;47:59-65.
355. DelGaudio JM, Evans SH, Sobol SE, Parikh SL. Intracranial complications of sinusitis: what is the role of endoscopic sinus surgery in the acute setting. Am J Otolaryngol 2010;31:25-8.
356. Gallagher RM, Gross CW, Phillips CD. Suppurative intracranial complications of sinusitis. Laryngoscope 1998;108:1635-42.
357. Germiller J, Monin D, Sparano A, Tom L. Intracranial Complications of Sinusitis in Children and Adolescents and Their Outcomes Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery 2006;132:969-76.
358. Patel AB, Hoxworth JM, Lal D. Orbital Complications Associated with the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngol Clin North Am 2015;48:749-68.
359. Garin A, Thierry B, Leboulanger N, et al. Pediatric sinogenic epidural and subdural empyema: The role of endoscopic sinus surgery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2015;79:1752-60.
360. Suzuki N, Suzuki M, Araki S, Sato H. A case of multiple cranial nerve palsy due to sphenoid sinusitis complicated by cerebral aneurysm. Auris Nasus Larynx 2005;32:415-9.
361. Schupper AJ, Jiang W, Coulter MJ, Brigger M, Nation J. Intracranial complications of pediatric sinusitis: Identifying risk factors associated with prolonged clinical course. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018;112:10-5.
362. Kou YF, Killeen D, Whittemore B, et al. Intracranial complications of acute sinusitis in children: The role of endoscopic sinus surgery. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018;110:147-51.
363. Giannoni CM, Stewart MG, Alford EL. Intracranial complications of sinusitis. Laryngoscope 1997;107:863-7.
364. Hamill CS, Sykes KJ, Harrison CJ, Weatherly RA. Infection rates of MRSA in complicated pediatric rhinosinusitis: An up to date review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018;104:79-83.
365. Deutschmann MW, Livingstone D, Cho JJ, Vanderkooi OG, Brookes JT. The significance of Streptococcus anginosus group in intracranial complications of pediatric rhinosinusitis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2013;139:157-60.
366. Khamassi K, Mahfoudhi M, Ben Yahia A, et al. Management of Intracranial Complications of Sinusitis. Open Journal of Clinical Diagnostics 2015;5:86-95.
367. Mulvey CL, Kiell EP, Rizzi MD, Buzi A. The Microbiology of Complicated Acute Sinusitis among Pediatric Patients: A Case Series. Otolaryngol Head Neck Surg 2019;160:712-9.
368. Ogunleye AO, Nwaorgu OG, Lasisi AO. Complications of sinusitis in Ibadan, Nigeria. West Afr J Med 2001;20:98-101.
369. van der Poel NA, Mourits MP, de Win MML, Coutinho JM, Dikkers FG. Prognosis of septic cavernous sinus thrombosis remarkably improved: a case series of 12 patients and literature review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2018;275:2387-95.
370. Lize F, Verillaud B, Vironneau P, et al. Septic cavernous sinus thrombosis secondary to acute bacterial sinusitis: a retrospective study of seven cases. Am J Rhinol Allergy 2015;29:e7-12.
371. Ball SL, Carrie S. Complications of rhinosinusitis. BMJ 2016;352:i795.
372. Leong SC. Minimally Invasive Surgery for Pott's Puffy Tumor: Is It Time for a Paradigm Shift in Managing a 250-Year-Old Problem? Ann Otol Rhinol Laryngol 2017;126:433-7.
373. Josephson JS, Rosenberg SI. Sinusitis. Clin Symp 1994;46:1-32.
374. Uijen JH, Bindels PJ, Schellevis FG, van der Wouden JC. ENT problems in Dutch children: trends in incidence rates, antibiotic prescribing and referrals 2002-2008. Scand J Prim Health Care 2011;29:75-9.
375. Oskarsson JP, Halldorsson S. [An evaluation of diagnosis and treatment of acute sinusitis at three health care centers]. Laeknabladid 2010;96:531-5.
376. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S829-48.
377. Bhattacharyya N. Contemporary assessment of the disease burden of sinusitis. Am J Rhinol Allergy 2009;23:392-5.
378. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinology 2007;Suppl. 20:1-136.
379. Cherry DK, Woodwell DA, Rechsteiner EA. In National aumbulatory medical care survey: 2005 summary., Hyattsville, 2007.
380. Louie JK, Hacker JK, Gonzales R, et al. Characterization of viral agents caus-

ing acute respiratory infection in a San Francisco University Medical Center Clinic during the influenza season. Clin Infect Dis 2005;41:822-8.
381. Varonen H, Rautakorpi UM, Huikko S, et al. Management of acute maxillary sinusitis in Finnish primary care. Results from the nationwide MIKSTRA study. Scand J Prim Health Care 2004;22:122-7.
382. Rautakorpi UM, Klaukka T, Honkanen P, et al. Antibiotic use by indication: a basis for active antibiotic policy in the community. Scand J Infect Dis 2001;33:920-6.
383. Nicoli TK, Oinas M, Niemela M, Makitie AA, Atula T. Intracranial Suppurative Complications of Sinusitis. Scand J Surg 2016;105:254-62.
384. Piatt Jr. JH. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. J Neurosurg Pediatr 2011;7:567-74.
385. Li N, Yu LG, Chen M, Yang L, Qin ZR, Jiang Y. [Clinical analysis of orbital complications due to rhinosinusitis in 28 cases]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2017;52:664-9.
386. Abou-Al-Shaar H, Mulvaney G, Alzhrani G, Gozal Y, Oakley G, Couldwell W. Nocardial clival osteomyelitis secondary to sphenoid sinusitis: an atypical skull base infection. Acta Neurochir 2019;161:529-34.
387. Fabre C, Atallah I, Wroblewski I, Righini CA. Maxillary sinusitis complicated by stroke. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2018;135:449-51.
388. Righini CA, Bing F, Bessou P, Boubagra K, Reyt E. An acute ischemic stroke secondary to sphenoid sinusitis. Ear Nose Throat J 2009;88:E23-8.
389. Korkmaz M, Güven M, Asil K. An Unusual Complication of Acute Sinusitis: Isolated Unilateral Ptosis. Annals of Otolaryngology and Rhinology 2017;4:1178.
390. Huth ME, Caversaccio MD. Thrombophlebitis of the temporal vein as an extracranial complication of acute bacterial rhinosinusitis. Ear Nose Throat J 2015;94:E48-51.
391. Tien DA, Krakovitz P, Anne S. Nasal septal abscess in association with pediatric acute rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016;91:27-9.
392. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. Otolaryngologia Polska 2018;72:1-8.
393. Gradoni P, Fois P. Nasal septal abscess complicating isolated acute sphenoiditis: case report and literature review. B-ent 2010;6:303-5.
394. Nomura K, Honkura Y, Ozawa D, et al. Endoscopic drainage of orbital subperiosteal hematoma secondary to acute rhinosinusitis in a child. Tohoku J Exp Med 2014;233:171-4.
395. Yim HB, Yoo YS, Oh SH, Lee NY. An unusual case of an orbital abscess secondary to contralateral sinusitis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2013;29:e142-3.
396. Chan KH, Kraai TL, Richter GT, Wetherall S, Todd JK. Toxic shock syndrome and rhinosinusitis in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2009;135:538-42.
397. Patel N, Khalil HM, Amirfeyz R, Kaddour HS. Lacrimal gland abscess complicating acute sinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2003;67:917-9.
398. Mirza S, Lobo CJ, Counter P, Farrington WT. Lacrimal gland abscess: an unusual complication of rhinosinusitis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2001;63(6):379-81.
399. Sidwell RU, Patel NN, Francis N, Staughton RC. Pyoderma gangrenosum of the eyelid and acute rhinosinusitis. Clin Exp Dermatol 2001;26:680-2.
400. Sahjpaul RL, Lee DH. Infratentorial subdural empyema, pituitary abscess, and septic cavernous sinus thrombophlebitis secondary to paranasal sinusitis: case report. Neurosurgery 1999;44:864-6; discussion 6-8.
401. Gwaltney Jr. JM, Hendley JO, Simon G, Jordan Jr. WS. Rhinovirus infections in an industrial population. II. Characteristics of illness and antibody response. JAMA 1967;202:494-500.
402. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018;4:CD005974.

5. Epidemiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia, e diagnóstico de RSC

5.1 Epidemiologia e fatores predisponentes da RSC

5.1.1. Epidemiologia da RSC

O número de artigos sobre epidemiologia de rinossinusite crônica (RSC) é limitado em comparação aos artigos sobre tratamento. Pesquisas com questionários são a maneira mais comum de explorar a RSC, a fim de rastrear a população e determinar a prevalência de RSC na população em geral. Provavelmente superestimam a prevalência de RSC devido à sobreposição com outras doenças rinológicas.

Nos últimos anos, vários estudos de base populacional foram realizados com questionários avaliando a prevalência de RSC com base na definição epidemiológica do documento EPOS2012 [1].

Estudos anteriores nos EUA em 2009, com base na National Health Interview Survey, observaram que 13% dos adultos possuem "sinusite" [2].

O primeiro desses estudos fez parte da The Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Consistiu em um questionário postal enviado a uma amostra aleatória de adultos de 15 a 75 anos em 19 centros da Europa. Os participantes relataram sintomas de RSC, e médicos diagnosticaram RSC, rinite alérgica, idade, sexo e histórico de tabagismo. As informações foram obtidas de 57.128 respondentes residentes em 12 países. A prevalência geral de RSC foi de 10,9%, com uma grande variação entre países, variando de 6,9% na Finlândia a 27,1% em Portugal. A RSC foi mais comum em fumantes do que em não fumantes (odds ratio (OR) 1,7; IC de 95% 1,6-1,9). A prevalência de RSC auto-reportada e diagnosticada pelo médico nos centros foi altamente correlacionada com a prevalência da RSC diagnosticada pelos critérios do EPOS. Estudos subsequentes, seguindo aproximadamente o mesmo método, mostraram uma prevalência de 5,5% no Brasil [3], 8% na China [4], 11% na Coréia do Sul [5] e 12% nos EUA [6], 16% em Países Baixos [7] e 28% no Irã [8]. Em uma segunda fase da Pesquisa GA2LEN, cada centro convidou 120 indivíduos selecionados aleatoriamente com asma, 120 com RSC, 40 com asma e RSC e 120 sem asma e sem RSC para um estudo clínico com avaliação clínica e investigações adicionais, entre as quais estava um questionário incluindo as mesmas perguntas da pesquisa postal. Dos pacientes com diagnóstico epidemiológico de RSC na primeira fase, o EPOS fornece duas definições de RSC: um diagnóstico clínico baseado em sintomas, associado a sinais de inflamação da mucosa encontrada na imagem ou na endoscopia nasal, e uma definição baseada em sintomas para ser utilizado em pesquisa epidemiológica, sem imagem radiológica ou exame endoscópico [1]. Devido à sobreposição de sintomas entre RSC, rinossinusite aguda e rinite (não) alérgica, pode ser difícil ou talvez impossível discriminar esses diagnósticos com base apenas nos sintomas.

A associação de endoscopia nasal ou tomografia computadorizada (TC) torna o diagnóstico mais confiável. Dois estudos que avaliaram o uso da endoscopia nasal para fazer um diagnóstico clínico da RSC em um estudo populacional mostraram redução da prevalência para 1,2% (88 de 7.343) [5] e 6,8% [9]. Curiosamente, no artigo de Tomassen et al., 38% dos pacientes com ausência de sintomas sugestivos tiveram uma endoscopia positiva. A razão das discrepâncias entre esses dois artigos não é clara. Ambos os artigos utilizaram os critérios EPOS da RSC clínica: presença de pólipos, presença de edema no meato médio ou presença de secreção purulenta espessa no meato médio para definir RSC à endoscopia.

Além disso, dois estudos avaliaram o uso da tomografia computadorizada para fazer um diagnóstico clínico de RSC em um estudo populacional. Em um estudo, um grupo de indivíduos que foram submetidos a uma tomografia computadorizada ou ressonância magnética da cabeça por qualquer indicação não-rinológica preencheu o questionário GA2LEN, incluindo as perguntas sobre RSC [10]. As imagens foram avaliadas de acordo com o escore de Lund-Mackay (LM). Oitocentos e trinta e quatro indivíduos foram incluídos, e 107 (12,8%) preencheram os critérios epidemiológicos para RSC, de acordo com o EPOS. Desses sujeitos, 50% tinham uma pontuação LM igual a 0, 26% tinham uma pontuação LM entre 1 e 3, e 23% tinham uma pontuação LM igual ou superior a 4. Vinte e cinco (3,0%) indivíduos tiveram critérios clínicos para RSC (com base na pontuação LM> / = 4) e 53 (6,4%) indivíduos tiveram critérios clínicos para RSC (com base na pontuação LM> 0). Nos indivíduos que não relataram sintomas das vias aéreas superiores, 57% tiveram uma pontuação LM igual a 0, 30% tiveram uma pontuação LM de 1 a 3 e 12% tiveram uma pontuação LM igual ou superior a 4. Os autores encontraram uma prevalência de 3,0% a 6,4% de RSC baseada em critérios clínicos (dependendo do ponto de corte do LM; isto é, LM ≥ 4 ou LM> 0, respectivamente) em um grupo de sujeitos randomicamente selecionados. O outro estudo [11] coletou questionários e tomografia computadorizada dos seios paranasais de 646 participantes selecionados de uma população fonte de pacientes da atenção primária. O status dos sintomas foi baseado em critérios de diretrizes e a radiologia foi baseada no escore LM usando pontos de corte ≥ 3, 4 ou 6. Os autores encontraram uma prevalência de 11,1%, 9,9% e 5,7% entre as mulheres, respectivamente, e 16,1%, 14,6% e 8,7% entre os homens para os diferentes pontos de corte do LM. Ao combinar com a sintomatologia, a proporção de RSC baseada em critérios clínicos foi de 1,7%, 1,6% e 0,45% entre as mulheres e 8,8%, 7,5% e 3,6% entre os homens. Os números des-

ses dois estudos são muito semelhantes, apontando para uma prevalência de RSC baseada em sintomas e tomografia computadorizada de cerca de 3%. Por fim, a prevalência de RSC pode ser estimada a partir de bancos de dados com base no diagnóstico por médicos. Os bancos de dados administrativos dos serviços de saúde permitem que estudos de coorte populacionais gerem grandes tamanhos de amostra com pequenas despesas financeiras e de tempo. No entanto, o risco de identificação imprecisa da coorte pode levar a resultados tendenciosos. Lui et al. mostraram que em 27 estudos que obtiveram dados específicos de RSC a partir de um banco de dados de registros de saúde, oito definições clínicas diferentes de RSC foram identificadas e 13 bases de dados administrativas foram avaliadas. A definição clínica de RSC mais comumente usada foi com apenas o código CID-9 473.x [12]. A definição clínica de RSC de > / = 2 queixas com um código de RSC CID-9 (471.x ou 473.x) nos dois anos subsequentes a data de referência fornece uma validade balanceada com uma sensibilidade de 77% e especificidade de 79% [13]. Os dados que podem ser usados para avaliar a prevalência e das consultas médicas são limitados. No ano de 2000, 2405 residentes do Condado de Olmsted receberam um código de diagnóstico da CID-9 para RSC. Entre estes, 1627 (67,7%) eram do sexo feminino e 778 (32,3%) do sexo masculino. A prevalência global ajustada por idade e sexo por 100.000 foi de 1955 (1,96%) [14]. A incidência média ajustada por idade e sexo da RSC diagnosticada no Canadá foi relatada em 2,5 (variação de 2,3-2,7) por 1000 pessoas. A prevalência estimada com base na incidência específica por idade variou entre 18,8 (IC95%, 18,7-18,9) e 23,3 (IC95%, 23,1-23,5) por 1.000 habitantes entre 2004-2005 e 2013-2014, e nenhuma tendência óbvia de crescimento foi encontrada. Houve alta variação geográfica na incidência e prevalência de diagnóstico de RSC [15].

Estudos de bancos de dados [de clínico geral (CG)] geralmente não diferenciam adequadamente entre RSA e RSC. Hoffmans et al. mostrou que os CGs geralmente não diferenciam as duas doenças[16].

Xiao et al. [845] revisaram retrospectivamente uma amostra aleatória de pacientes adultos diagnosticados com RSC em 2016, com base nos códigos da CID-10 dos departamentos de atenção primária e otorrinolaringologia. A porcentagem de pacientes que preencheram os critérios da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço (AAO-HNS) foi muito baixa em pacientes atendidos por CG (0,97) e baixa em pacientes atendidos por otorrinolaringologistas (28,9%). A duração dos sintomas <12 semanas foi maior na atenção primária (81,6% vs. 53,6%, p <0,0001), assim como a falta de evidência de inflamação (97,4 % vs. 50,0%, p <0,0001). Ter <2 dos sintomas necessários foi significativamente maior em otorrinolaringologia (63,8% vs. 50,8%, p = 0,013). O sintoma que mais comumente foi negligenciado foi a diminuição do olfato (97,7% na atenção primária, 69,1% na otorrinolaringologia). Existe uma necessidade óbvia de critérios claros para fazer pesquisas sobre RSC na área da saúde.

5.1.1.1 RSC: diferença entre RSCcPN e RSCsPN

A RSC pode ser classificada em RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e RSC sem pólipos nasais (RSCsPN). Os dados sobre a prevalência de RSCcPN são limitados. Dois estudos escandinavos prévios [17, 18] investigaram a prevalência de pólipos nasais em uma população adulta. Uma amostra aleatória de 1.900 habitantes acima de 20 anos, estratificada por idade e sexo, foi coletada do registro da população municipal de Skövde, Suécia, em dezembro de 2000. Os sujeitos foram convocados para visitas clínicas que incluíam questões sobre rinite, asma e intolerância à aspirina e exame por endoscopia nasal. No total, 1.387 voluntários (73% da amostra) foram investigados. A prevalência de pólipos nasais foi de 2,7% (IC 95%, 1,9-3,5), e os pólipos foram mais frequentes em homens (2,2 a 1), idosos (5% em > ou = 60 anos) e asmáticos [18]. Dados semelhantes foram encontrados na Dinamarca, onde durante um período de 6 anos todos os pacientes com pólipo diagnosticados pela primeira vez (n = 252; 174 homens, 78 mulheres) foram prospectivamente registrados no estudo clínico e comparados com uma população de base estimada. As incidências médias estimadas para todas as faixas etárias foram de 0, 86 e 0,39 pacientes por mil por ano, para homens e mulheres, respectivamente. Com uma duração de doença estimada em 20 anos, isso levaria a uma prevalência de 1,92 e 0,78 para homens e mulheres. Usando um questionário / algoritmo validado (90% de especificidade e sensibilidade) em uma amostra aleatória de base populacional, Klossek et al. estimaram uma prevalência de 2,11% (IC95% 1,83-2,39). Pacientes com RSCcPN (n = 212, 45% homens) tinham 49,4 ± 17,6 anos. Nenhuma preponderância de gênero foi observada, mas o PN tendeu a aumentar com a idade. A duração média dos sintomas nasais foi de 22,4 ± 15,7 anos.

Tan et al. procurou determinar a incidência de RSCsNP e RSCcPN usando dados de prontuários eletrônicos de 446.480 pacientes da atenção primária da Clínica Geisinger [19]. A incidência média de RSC foi de 83 ± 13 casos de RSCcPN por 100.000 pessoas-ano e 1048 ± 78 casos de RSCcPN por 100.000 pessoas-ano. Entre 2007 e 2009, 595 pacientes com RSCcPN incidente e 7523 pacientes com RSCsNP incidente foram identificados e comparados com 8118 indivíduos controle. Comparado a indivíduos controle e a pacientes com RSCsPN, os pacientes com RSCcPN eram mais velhos e com maior probabilidade de serem do sexo masculino. Finalmente, Won et al. encontraram uma prevalência de RSCsPN e RSCcPN de 3,5 ± 0,2% e 2,5 ± 0,2% (média ± erro padrão), respectivamente. Quando classificada por faixa etária, a prevalência da RSCcPN aumentou com a idade em adultos (≥ 18 anos), o que foi particularmente evidente após os 40 anos de idade e a RSCsPN foi mais prevalente em indivíduos com menos de 40 anos. Aqueles com RSCcPN eram significativamente mais propensos a serem homens, ter maior IMC, fumar cigarros e ter asma do que o grupo RSCsPN ou sem RSC.

A RSCcPN foi significativamente associada à asma com início na adulticie (início após 18 anos de idade) ou asma de início tardio (início após 40 anos de idade), enquanto a RSC sem pólipos nasais esteve relacionada à asma de início na infância (início antes dos 18 anos) ou asma de início precoce (início antes dos 40 anos) em adultos. Os 2 subgrupos de RSC mostraram associações significativas com a asma concomi-

tante, mas não com o passado de asma. No entanto, a taxa de asma comórbida foi inferior a 10% entre os indivíduos com RSC [20].

Soler et al. [21] em 2012 avaliaram o papel de gênero e raça nos resultados cirúrgicos de pacientes com RSCcPN e asma. Em seu estudo, os afro-americanos com RSCcPN tiveram pior prognóstico após a cirurgia endoscópica do seio paranasal do que os caucasianos. Essa diferença entre etnias deve ser comprovada, pois pode ser enviesada por outros fatores socioeconômicos, como o acesso aos cuidados de saúde nessa população. Este estudo também mostra que a prevalência de RSC foi menor na população asiática (7%) e hispânica (8,6%) do que na população negra (13,3%) ou na população caucasiana (também com prevalência em torno de 13%).

No entanto, não há diferença significativa em relação ao gênero. Isso é confirmado pelo estudo de Hirsch et al. [6] em 2017, que descreveu que as mulheres são mais propensas a ter rinossinusite aguda, mas que não há predominância sexual para RSC. Hoffmans et al. [7] tiveram as mesmas conclusões sobre etnia e gênero em seu estudo, incluindo 8,347 adultos na Holanda em 2017. Brescia et al. [22] em 2016 examinaram a diferença na prevalência de RSC entre idosos e jovens. Após a cirurgia endoscópica do seio paranasal, os pólipos nasais recidivaram com menos frequência nos idosos, talvez porque na RSC nos idosos haja menos infiltração eosinofílica, que é conhecida por aumentar o risco de recorrência. Além disso, a proporção de pacientes com alergia foi significativamente maior em pacientes mais jovens do que na população idosa, mas não houve diferença na prevalência de asma nas duas populações. Cho et al. [23] encontraram o mesmo resultado em seu estudo, sugerindo que quando a RSC aparece em idosos a patogênese é diferente, menos ligada à alergia e à infiltração eosinofílica, mas com maior proporção de formação de pólipo nasal.

5.1.2 Fatores predisponentes de RSCcPN e RSCsPN

5.1.2.1 Alergia

A relação entre atopia e RSC foi bem estudada e resultou em muitas revisões. Uma revisão sistemática foi realizada por Wilson em 2014 [24]. Foram encontrados 24 artigos que atenderam aos critérios de inclusão; 18 artigos examinaram a relação entre alergia e RSCcPN, com 10 artigos mostrando uma associação, sete artigos mostrando não haver associação e um artigo mostrando uma possível associação. Nove artigos examinaram a relação entre alergia e RSCsPN, com quatro artigos mostrando uma associação e cinco artigos não evidenciando nenhuma associação. Quatro estudos compararam diretamente o papel da alergia na RSCcPN e na RSCsPN e, novamente, os resultados foram mistos. Nenhum artigo examinou os resultados do tratamento da alergia sobre a RSCsPN ou RSCcPN. Os autores concluíram que o papel da alergia na RSCcPN e na RSCsPN continua sendo controverso, com baixo nível de evidência. Com base nos dados disponíveis, a recomendação é que o teste para alergia e tratamento sejam uma opção na RSCcPN e na RSCsPN. Desde 2014, alguns estudos dignos de nota foram publicados. Uma revisão não sistemática mais recente aponta para o fato de que diferentes fenótipos / endótipos da RSC podem ter uma associação variável com alergia. Os autores sugerem para rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) (ver 8.6) e doença atópica do compartimento central (DACC) [25] (ver 8.1.2.1.) Este ponto também foi destacado em um estudo recente do Reino Unido que analisou diferenças entre diferentes fenótipos de RSC e controles na atenção secundária [26]. A análise incluiu 1470 participantes do estudo: 221 controles, 553 com RSCsPN, 651 com RSCcPN e 45 RSFA. A prevalência de alergia inalatória foi de 13,1, 20,3, 31,0 e 33,3%, respectivamente; a alergia ao ácaro foi significativamente maior nos participantes com RSCcPN (16%) em comparação aos com RSCsPN (9%) neste estudo.

Em conclusão, a prevalência de alergia na RSC pode variar de acordo com o fenótipo, com DACC e RSFA tendo uma associação mais forte que a RSCcPN e a RSCsPN. São necessários grandes estudos que avaliem a relação em diferentes contextos, como o artigo de Philpott.

5.1.2.2 Asma e outras doenças das vias aéreas inferiores

Ao contrário da alergia e RSC, a relação entre RSC e asma é indiscutível.

A prevalência de asma é de cerca de 25% nos pacientes com RSC, em comparação com 5% na população em geral [27]. O GA2LEN [28] estudou mais de 52.000 adultos com idades entre 18 e 75 anos vivendo em 19 centros em 12 países e concluiu que existe uma forte associação entre asma e RSC. A associação com asma foi mais forte naqueles que relataram ambas RSC e rinite alérgica. No estudo britânico mencionado anteriormente [26], a prevalência de asma foi de 9,95% nos controles, 21,2% nos pacientes com RSCsPN, 44,9% nos RSCcPN e 73,3% nos pacientes com RSFA. Um subgrupo da coorte GA2LEN mencionada anteriormente, com ou sem asma e RSC de 3337 participantes, foi ainda analisado quanto à piora da função pulmonar. Os participantes com asma apresentaram menor fluxo expiratório forçado por segundo (VEF) e uma inclinação mais acentuada do VEF1 em relação à idade equivalente a fumar 1-2 maços de cigarros por dia. Aqueles com atopia apresentaram padrão equivalente aos controles, mas nem a RSC nem a atopia isoladamente foram associadas a essa piora [29]. Chen et al. [30] identificaram pacientes recém-diagnosticados com asma em Taiwan e analisaram a incidência de RSC nessa população. Após ajuste para sexo, idade e comorbidades médicas, eles mostraram que a asma é um preditor independente de RSC, com ou sem pólipos nasais (OR: 2,58 para RSCsPN). A cronologia para desenvolvimento primeiro de asma ou RSC é variável. Um estudo japonês mostra que não há diferença significativa nos tempos de início entre as duas doenças [31]. Chiado e desconforto respiratório estão presentes em 31 a 42% dos pacientes com RSCcPN, e a asma é relatada por 26% dos pacientes com RSCcPN, em comparação a 6% dos controles [32]. Pelo contrário, 7% dos pacientes asmáticos têm pólipos nasais com prevalência de 13% em asma não atópica e 5% em asma atópica e apresentam mais sintomas nasais do que pacientes com RSC sem asma [33]. Em pacientes

com RSC e asma, uma porção considerável do impacto da RSC na QV é indiretamente mediada pelo efeito da RSC no controle mais difícil da asma, o que pode piorar a QV [34].

Vários autores relataram a maior incidência de RSC em doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) [35]. Os números dependem principalmente da definição de RSC aplicada em cada estudo. A frequência dos sintomas das vias aéreas superiores entre os pacientes com DPOC pode chegar a 88% [33], mas quando testes mais objetivos foram aplicados para o diagnóstico de RSC (como tomografias computadorizadas), porcentagens mais baixas foram relatadas (53%). Os sintomas da RSC prejudicam significativamente a qualidade de vida dos pacientes com DPOC. O tabagismo deve ser considerado um importante fator de risco para a RSC [35].

Dentre os estudos GA2LEN, um caso-controle transversal multicêntrico recrutou 935 adultos (869 elegíveis para análise: 237 com RSCsPN; 445 com RSCcPN; 187 controles). Comorbidades como asma, alergia, eczema, alergia alimentar, urticária e doença pulmonar obstrutiva crônica foram significativamente mais frequentes em pacientes com RSC [36]. Outra doença pulmonar crônica foi estudada graças a uma análise de banco de dados nacional em Taiwan [37]. Eles acompanharam 68.058 pacientes e encontraram 569 pacientes que desenvolveram RSC durante os cinco anos de acompanhamento. Após o ajuste, a DPOC foi um preditor independente de RSC sem pólipos nasais. A bronquiectasia é uma doença brônquica crônica com alteração irreversível permanente e dilatação da parede brônquica, levando a retenção de secreções e a infecções recorrentes. Mais de 50% dos casos são idiopáticas, mas como a bronquiectasia é uma doença do trato respiratório, alguns pesquisadores estudaram a sua ligação com a RSC. Guilemany et al. [38] constataram que 77% dos pacientes com bronquiectasia apresentam RSC e 26% deles têm pólipos nasais, em bronquiectasias tanto idiopáticas como pós-infecciosas. Alguns autores sugerem que nas bronquiectasias há comprometimento da função ciliar, como na síndrome de Kartagener, explicando esses resultados e a sintomatologia nasossinusal.

5.1.2.3 Doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) (DREA)

A doença respiratória exacerbada (DREA) por anti-inflamatório não-esteroidal (NSAID) é uma desordem inflamatória eosinofílica crônica do trato respiratório que ocorre em pacientes com asma e/ou RSC com pólipos nasais (RSCcPN), sintomas que são exacerbados por AINEs, incluindo aspirina [39].

A patogênese da DREA está relacionada à alteração da síntese de eicosanoides [40], levando a uma inflamação eosinofílica das membranas nasossinusais e a um aumento da produção de leucotrienos, que é ainda mais acentuada pelo inibidor da ciclooxigenase (COX) -1 (aspirina ou AINEs) [41].

Os sintomas respiratórios após a ingestão de AINEs foram relatados por 1,8% da população Europeia em geral e por 10% a 20% dos pacientes com asma [42]. A prevalência de reações respiratórias aos AINEs foi maior nos participantes com sintomas de RSC e asma nos últimos 12 meses, mas não foi associada à rinite alérgica [43]. Na análise do Reino Unido mencionada anteriormente [26], a prevalência autorreferida de sensibilidade à aspirina foi de 2,3 no grupo controle, 3,3 em pacientes com RSCsPN, 9,6 em pacientes com RSCcPN e 40% no grupo com RSFA. Nesse mesmo estudo, os grupos com RSFA e RSCcPN e, em menor intensidade, também o grupo com RSCsPN tiveram uma probabilidade significativamente maior que os controles de relatar exacerbação dos sintomas devido à ingestão de grupos alimentares com potencial alto conteúdo de salicilato na dieta[44]. A prevalência de DREA entre os pacientes com RSCcPN em um centro de referência terciário foi de 16% [45]. Pacientes com doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) foram submetidos a cirurgias nasossinusais numa frequência duas vezes maior (p <0,001) e eram significativamente mais jovens no momento da primeira cirurgia do que os pacientes com RSCcPN sem DREA.

A doença das vias aéreas superiores em pacientes com DREA é geralmente a RSCcPN. Em média, os sintomas respiratórios superiores são piores,e a extensão à tomografia computadorizada e a recorrência dos pólipos nasais após a cirurgia são mais frequentes no DREA do que em pacientes com RSCcPN tolerantes a AINEs [39, 45].

O diagnóstico é baseado principalmente na história do paciente e os testes de provocação de aspirina são necessários apenas quando a história não é clara (ver também 5.3.4.14).

5.1.2.4 Imunodeficiências

Há boas evidências de que as imunodeficiências são mais comuns em pacientes com RSC. Uma metanálise, que incluiu 1418 indivíduos com RSC em 13 estudos, descreveu que 23% dos pacientes com RSC de difícil tratamento e 13% dos indivíduos com RSC recorrente apresentavam deficiências de imunoglobulina [46]. Um estudo recente mostrou que a prevalência de imunodeficiências pode chegar a 50% em casos de RSC de "difícil tratamento" e que testes imunológicos devam ser indicados nesses casos[47]. Outros autores sugerem a que exames imunológicos sejam sistematicamente solicitados para pacientes com RSC, principalmente quando ele não responde ao tratamento padrão ou tem impacto na morbidade ou na qualidade de vida [48].

A deficiência imunológica mais frequentemente encontrada em pacientes com RSC são a Imunodeficiência Comum Variável Comum (ICV) (10% dos casos) e a deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA) (6% dos casos) [49]. A deficiência seletiva de IgA é a imunodeficiência mais comum, com prevalência de um em 600 indivíduos, mas geralmente as pessoas são assintomáticas[47]. No entanto, muitos dos pacientes diagnosticados nas séries incluídas na metanálise apresentavam deficiência específica de anticorpos ou de subclasses. Os critérios laboratoriais para o diagnóstico dessas condições e as implicações clínicas após a confirmação diagnóstica não são uniformemente aceitos. Muitos dos estudos incluídos na metanálise foram realizados em centros de referência terciários e isso pode ter enviesado para que os

pacientes estudados fossem mais propensos a terem imunodeficiências associadas.Estas comentários à parte, é provável que a prevalência de hipogamaglobulinemia em pacientes com RSC seja significativamente maior do que na população em geral.

5.1.2.5 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é um distúrbio gastrointestinal comum que afeta aproximadamente 10% das populações ocidentais e foi sugerido que a DRGE possa ser um dos possíveis fatores que induzem a RSC e que contribua para o seu agravamento. No entanto, a relação entre DRGE e RSC permanece indeterminada devido à sua complexidade, e não está claro que um tratamento para DRGE tenha benefícios para pacientes com RSC recorrente. Uma metanálise recente [50] em 2016 reuniu 32 publicações que avaliaram a prevalência ou incidência de RSC em uma população de DRGE ou vice-versa.

Em recente revisão sistemática, Leason et al. incluíram estudos (n = 32) que observaram fatores patogênicos entre as duas entidades (n = 20), associação epidemiológica (n = 8), interações prognósticas (n = 3) e uma combinação desses desfechos (n = 1). Eles concluíram que os possíveis papéis patogênicos da DRGE na RSC eram embasados; os indivíduos com RSC apresentaram maior prevalência de Helicobacter pylori e de refluxo ácido intranasais do que os indivíduos sem RSC. Um estudo mais recente também mostrou que os pacientes com RSC apresentaram incidência significativamente maior de refluxo gastroesofágico medido por impedância intraluminal multicanal (MII) e pHmetria por 24 horas em comparação com controles assintomáticos[51]. A RSC é mais prevalente em pacientes com DRGE quando comparados aos sem DRGE. As evidências são conflitantes para a DRGE como um fator na mau prognóstico do tratamento da RSC. Uma segunda revisão sistemática incluiu 12 artigos e encontrou oito artigos transversais que sugeriam uma relação entre RSC e DRGE, principalmente em RSC refratária ao tratamento clínico ou cirúrgico[52]. No entanto, os autores concluíram que os estudos têm número pequeno de participantes e metodologias diferentes. A associação entre DRGE e RSC parece ser nos dois sentidos e Leason et al. sugerem que o refluxo nasofaríngeo direto, com a presença de ácido gástrico e pepsina diretamente na cavidade nasal, principalmente na posição deitada, induz inflamação nasal, o que piora a RSC. Outra hipótese é a presença intranasal de H. pylori, uma bactéria que de fato foi encontrada na cavidade nasal [53]; como é conhecida por sua agressão e seu papel na patogenicidade de úlceras gástricas, gastrite e câncer gástrico, é razoável sugerir a mesma patogenicidade na cavidade nasal. Além disso, como a pepsina nasal, o ácido gástrico e a infiltração eosinofílica local são mais prevalentes na cavidade nasal em pacientes com DRGE e com RSC [54], a inflamação nasal é mais acentuada, o que poderia explicar os resultados de estudos [55] de que pacientes com DRGE e RSC apresentam piores escores de SNOT -22, e necessitam de controle medicamentoso e cirúrgico mais intenso para controle da RSC, do que os pacientes com RSC sem DRGE.

Outra hipótese é que os corticosteroides e antibióticos administrados para tratamento da RSC podem induzir ou piorar a DRGE, principalmente na RSC recorrente e agressiva. Isso sugere que poderia haver um benefício em dar um tratamento para DRGE a um paciente com RSC, mesmo que ele não tenha sintomas de DRGE. No entanto, ainda não foi demonstrado que a redução dos sintomas do refluxo gastroesofágico se correlaciona com a redução dos sintomas da RSC (ver também 6.1.23.1).

5.1.2.6 Variações anatômicas nasais

As variações anatômicas foram estudadas porque a obstrução do complexo ostiomeatal tem sido sugerida como fator de risco para o desenvolvimento de RSC [33]. Uma revisão sistemática analisando o papel dos desvios septais na RSC demonstrou uma associação significativa de desvio septal e rinossinusite. No entanto, o efeito clínico foi modesto e, de forma interessante, em todos os estudos que examinaram a lateralidade da rinossinusite associada ao desvio septal, a inflamação foi encontrada bilateralmente [56]. Um estudo recente [57] analisou TC e endoscopia nasal em pacientes com RSC e constatou que 88,2% dos pacientes tinham desvio de septo nasal e 76,4% apresentavam concha bolhosa. No entanto, esses números foram próximos aos encontrados em estudos retrospectivos na população em geral e não são significativos.

Sedaghat et al. [58] estudaram tomografias computadorizadas de pacientes com RSC e descobriram que variações anatômicas nasossinusais, como células infraorbitais e células inter-sinus frontais, estão relacionadas à progressão mais rápida da RSC, mas essa prevalência não foi comparada a uma população sem RSC. Embora os pacientes com RSC não tenham necessariamente maiores taxas de variações anatômicas específicas, elas aparentemente podem afetar a progressão da doença.

5.1.2.7 Microbiologia

5.1.2.7.1 Bactérias e biofilmes

A fisiopatologia da RSC é multifatorial, mas ela é considerada principalmente uma doença inflamatória das vias aéreas superiores análoga à asma nas vias aéreas inferiores. É uma condição multifatorial na qual a microbiota pode desempenhar um papel patogênico. Como o nariz não é estéril, a cultura do seio obtida pelo nariz pode sempre cultivar micróbios, e a causalidade na RSC não é estabelecida por uma cultura positiva. Também é difícil tentar determinar o papel da infecção com base na resposta ao tratamento com antibióticos. Geralmente, a RSC também não apresenta resposta favorável ao tratamento com antibióticos por curto ou longo prazo (ver 6.1.). Estudos da microbiologia da RSC demonstraram uma variedade de bactérias, dependendo da localização geográfica, cirurgia prévia, ou uso recente de antibióticos. O *Staphylococcus aureus* (SA) é um colonizador frequente em seres humanos, mas também está associado a doenças crônicas das vias aéreas, incluindo RSC e asma. Em estudos populacionais, a colonização nasal por SA teve relações significativas com a prevalência de asma. Em estudos com pacientes com RSC, esta associação também foi considerada positiva, mas houve impor-

tante heterogeneidade dos resultados, sendo semelhantes em pacientes com RSC com e sem pólipos nasais [59]. Melhorias recentes nas técnicas microbiológicas nos ajudaram consideravelmente a melhor compreender a natureza complexa dessa interação. A interação entre a microbiota e o sistema imune local é muito complexa e não foi totalmente elucidada. O papel desempenhado pelos microbiomas na RSC é difícil de ser claramente definido no momento atual devido às dificuldades nas técnicas laboratoriais e ao número pequeno de estudos com tamanho limitado de amostra. É provável que os microbiomas bacterianos e fúngicos em vias aéreas sejam dinâmicos e se alterem em diversidade de acordo com o tempo. As razões subjacentes para essas mudanças parecem ser uma combinação de mudanças no clima ambiental e fatores do hospedeiro. Durante o período de dois anos, uma pequena comunidade persistiu presente, composta por: *Corynebacterium*, *Propionibacterium* e *Staphylococcus* e um tipo de fungo, *Malassezia restricta* [60].

A presença de biofilmes em pacientes com RSC foi demonstrada pela primeira vez em 2004 por microscopia eletrônica de varredura da mucosa nasal de pacientes com RSC [61]. Um biofilme compreende um conjunto sintrófico de microrganismos, no qual as células aderem umas às outras e geralmente também a uma superfície. Essas células aderentes são envolvidas por uma matriz extracelular viscosa que é composta de substâncias poliméricas extracelulares. Por terem uma estrutura tridimensional e representar um estilo de vida comunitário para microorganismos, foram metaforicamente descritas como cidades para micróbios. Os micróbios formam um biofilme em resposta a vários fatores diferentes, que podem incluir o reconhecimento celular de locais de ligação em uma superfície (específicos ou inespecíficos), motivos nutricionais ou, em alguns casos, pela exposição de células planctônicas a concentrações sub-inibidoras de antibióticos. Uma célula que muda o modo de crescimento para o de biofilme sofre uma mudança fenotípica de comportamento, na qual grandes conjuntos de genes são diferentemente regulados [62]. Desde o advento da detecção de biofilme na RSC, vários organismos bacterianos já foram implicados, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza* e *Moraxella catarrhalis*. Destes, os biofilmes SA têm a maior associação com casos de RSC recorrentes ou recalcitrantes, possivelmente devido ao seu potencial para produzir antígenos [63]. As taxas estimadas de formação de biofilme em pacientes com RSC variam de 29 a 72%. Pacientes com RSC e biofilme apresentam doença mais grave no pré-operatório e persistência de sintomas no pós-operatório, inflamação da mucosa persistente e infecções [64, 65].

5.1.2.7.2 Vírus

O papel das infecções virais na indução ou exacerbação da RSC foi estudado e o Coronavírus foi identificado por sequenciamento molecular como o vírus mais comum em pacientes com RSC[66]. O vírus Parainfluenza foi identificado como uma das principais causas de disfunção olfatória pós-infecciosa e poderia ter um papel potencial na patogênese da RSC [67]. As exacerbações agudas da RSC têm sido cada vez mais reconhecidas como uma entidade importante, com um impacto significativo na qualidade de vida. As evidências atuais apoiam o papel da infecção viral transitória como estímulo inicial da inflamação na patogênese das exacerbações agudas da RSC.

5.1.2.7.3 Infecção fúngica

A rinossinusite fúngica crônica pode representar um amplo espectro de doenças, variando desde a forma leve de colonização superficial (infestação fúngica saprófita e bola fúngica), manifestações alérgicas (RSFA) até rinossinusite fúngica invasiva granulomatosa crônica (ver 9.6).

5.1.2.8 Comprometimento ciliar

As alterações de batimentos ciliares móveis foram extensivamente investigados na discinesia dos cílios primários (DCP), uma doença genética rara e sub- diagnosticada, caracterizada por comprometimento da depuração mucociliar (ver 9.5). A depuração mucociliar defeituosa, evidenciada por prejuízo na ultraestrutura e/ou função dos cílios respiratórios, também foi implicada na RSC.

Em indivíduos saudáveis, a depuração mucociliar (MCC) faz parte do mecanismo de defesa inato e age na proteção das vias aéreas por capturar patógenos inalados na camada de muco das superfícies epiteliais e impulsionando-os para fora das vias aéreas através de movimentos ciliares coordenados. O funcionamento normal da MCC consiste em dois componentes igualmente importantes: produção e transporte de muco. Quando a MCC é comprometida, as vias aéreas tornam-se vulneráveis a um ciclo vicioso de infecção e obstrução. Fatores extrínsecos, como poluentes e micróbios, podem afetar direta e indiretamente a função normal dos cílios. Esse fenômeno é evidente em pacientes com RSC que experimentam ciclos repetidos de infecção e inflamação, resultando em perda ciliar e produção excessica de muco hiperviscoso, gerando disfunção no depuramento mucociliar. Além da perda ciliar direta, os cílios que resistem aos danos microbianos e / ou inflamatórios parecem não funcionar normalmente[68]. Embora a literatura seja conflitante quanto ao comprometimento ciliar e suas alterações nos pacientes com RSC, estudo recente sugeriu que um subconjunto de pacientes com RSC tenha uma resposta ciliar diminuída por estímulos ambientais que é reversível quando o tecido é removido do ambiente infectado ou inflamado. Esse achado sugere que fatores exógenos locais podem modular negativamente a resposta ciliar aos estímulos.

Vários fatores ambientais e exógenos alteram o estado fisiológico normal, e as citocinas inflamatórias resultantes secundariamente pioram ainda mais o depuramento mucociliar já prejudicado [69].

5.1.2.9 Tabagismo

O tabagismo deve ser considerado um importante fator de risco para a RSC[35]. A pesquisa GA2LEN mostrou que o tabagismo atual e o ex-tabagismo estão significativamente associados à RSC[70]. O tabaco é tóxico para a mucosa nasal e o tabagismo desempenha um papel importante nas doenças das vias aéreas superiores, porque

os poluentes e toxinas na fumaça do cigarro são pró-inflamatórios e criam estresse oxidativo na mucosa, levando a sintomas como obstrução nasal, aumento da secreção nasal, e mucosa ressecada. Revisões sistemáticas recentes encontraram uma forte correlação entre o tabagismo ativo e passivo com a prevalência de RSC. Pacientes pediátricos expostos ao fumo passivo aparentemente têm resultados particularmente ruins [71, 72].

5.1.2.10 Poluição

As consequências do ataque ao World Trade Center mostraram claramente a relação entre poluentes e RSC. A enorme exposição dos bombeiros à poeira resultou em um aumento significativo na prevalência de RSC, que esteve correlacionada à quantidade inalada e não diminuiu com o tempo desde a exposição [73]. Recentemente, demonstrou-se a gravidade dos sintomas da RSC está correlacionada aos níveis de exposição de poluentes, com um impacto mais pronunciado nos pacientes com RSCsPN [74]. Geramas et al. [75] também concluíram em sua revisão de 2018 que a prevalência de RSC é maior em pessoas que moram em casas pobres, lotadas ou antigas. Até bem recentemente, a literatura nos permitia tirar poucas conclusões sobre o papel do efeito maléfico da doença ocupacional na RSC [76]. No entanto, alguns estudos recentes mostram associações entre exposição ocupacional a poeira de papel, agentes de limpeza, poeira de metal, animais, umidade/mofo/bolor, gás venenoso e trabalho fisicamente extenuante [77-79]. Um estudo recente Português [79] encontrou uma correlação importante entre a exposição ocupacional ao pó e a presença de pólipos nasais em trabalhadores têxteis; e Mady et al. [74] sugerem que a exposição a poluentes atmosféricos se correlaciona com a intensidade dos sintomas nasossinusais na RSCsPN.

5.1.2.11 Apneia obstrutiva do sono (AOS)

Pacientes com apneia obstrutiva do sono não diagnosticada (AOS) frequentemente se apresentam ao otorrinolaringologista com sintomas de RSC. Em uma análise retrospectiva de pacientes adultos em uma clínica com enfoque em queixas nasossinusais, os autores mostraram que a AOS e a RSCC têm sobreposição significativa de sintomas e que o SNOT-22 pode ajudar a identificar aqueles com AOS ainda não diagnosticada. Deve-se suspeitar de AOS em pacientes que relatam um sintoma relacionado ao sono como mais importante e apresentam escores de domínios psicológicos e do sono mais altos [80].

Um estudo retrospectivo constatou que a apneia obstrutiva do sono [81] é um fator de risco independente para o desenvolvimento de RSC [razão de risco (HR) de 3,44 para homens e 2,63 para mulheres].

Em um estudo de Taiwan que avaliou pacientes submetidos a cirurgia endoscópica dos seios paranasais, 38% dos pacientes se queixaram de sonolência diurna, e esse problema do sono foi correlacionado com o sintoma de obstrução nasal. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) foi diagnosticada em 64,7% dos pacientes, mas não houve correlação com a gravidade da rinossinusite. Os pólipos nasais não pioraram os problemas do sono nos pacientes com RSC [82].

A relação exata entre essas duas doenças sobrepostas não é clara e são necessários mais estudos prospectivos, com maior número de pacientes.

5.1.2.12 Síndrome metabólica e obesidade

Usando a Pesquisa Nacional Coreana de Saúde e Nutrição (KNHANES), Lee e t al. [83] analisaram 12.015 indivíduos e observaram que a prevalência de RSC em pacientes com síndrome metabólica (alto nível de triglicerídeos, nível reduzido de lipoproteínas de alta densidade e pressão arterial elevada) foi significativamente maior do que em pacientes sem síndrome metabólica (14,15 vs. 10,16%; p <0,05). Esse banco de dados também foi usado para mostrar que a obesidade [84] é um fator independente para RSC (OR, 1,46; IC 95%, 1,161.84; p = 0,001). A hipótese é que exista uma condição pró-inflamatória secundária ao tecido adiposo excessivo, favorecendo o desenvolvimento de doenças inflamatórias como a RSC. Essa associação precisa ser confirmada por mais estudos.

5.1.2.13 Vitamina D (VD3)

Atualmente, existe uma literatura substancial para indicar que o VD3 atua como um imunomodulador de imunidades adaptativa e inata localmente no epitélio respiratório.

Stokes et al. incluíram sete artigos (quatro estudos prospectivos e três retrospectivos), com um total de 539 pacientes em uma revisão sistemática. Os níveis de VD3 foram significativamente mais baixos na RSCcPN em comparação aos controles. Níveis baixos de VD3 foram frequentemente associados ao aumento do intensidade de inflamação [85]. Os autores concluem que as evidências disponíveis indicam que existe uma relação significativa entre os baixos níveis de VD3 e a RSCcPN. A associação entre os níveis de VD3 e a gravidade da doença e o potencial de VD3 como terapia medicamentosa permanecem incertas, e merecem mais pesquisas na área.

5.1.2.14 Álcool

Uma porcentagem importante de indivíduos diagnosticados com doença crônica das vias aéreas superiores relata piora dos sintomas induzida por álcool.

A maior prevalência de hiperresponsividade nasal e brônquica ao álcool é observada em pacientes com DREA, seguidos por pacientes com RSCcPN, e menos frequente em pacientes com RSCsPN e controles saudáveis. A hiperresponsividade ao álcool é significativamente mais prevalente em pacientes com RSCcPN recorrente e em pacientes mais graves [86].

5.1.3 Exacerbações agudas de RSC (EA-RSC)

5.1.3.1 Epidemiologia e fatores predisponentes

5.1.3.1.1 Epidemiologia

A exacerbação aguda da rinossinusite crônica (EA-RSC) é definida como piora da intensidade dos sintomas seguida de retorno à intensidade dos sintomas considerada basal da RSC, geralmente

após intervenção com corticosteroides e / ou antibióticos. A exacerbação dos sintomas nasossinusais, geralmente considerada como uma infecção bacteriana, pode na realidade ter fisiopatologia mais complexa e depender de múltiplos fatores. Pode ser devido à piora da rinite alérgica, uma infecção respiratória viral aguda, exacerbação da asma ou outros fatores de estresse, incluindo depressão.

Os sintomas nasais são comuns na população em geral e, sem avaliação prévia por CT de seios paranasais, é difícil determinar com precisão se uma exacerbação dos sintomas nasais ocorreu em um contexto de RSC. Portanto, estudos epidemiológicos em larga escala não estavam disponíveis anteriormente à CT. Um recente estudo epidemiológico tentou superar essa ausência estudando a exacerbação aguda de sintomas nasossinusais de uma população geral de 200.769 sujeitos, dos quais 7847 foram selecionados. Eles receberam por correio perguntas sobre sintomas nasossinusais de acordo com o EPOS2012 a cada quatro meses, durante 16 meses. Os indivíduos foram classificados em; RSC atual de longo prazo, RSC atual recente, RSC prévia ou nunca ter tido RSC. A prescrição de antibióticos orais e esteroides orais foram considerados como um evento considerado como exacerbação. A prevalência atingiu o pico nos meses de inverno; entre os pacientes com RSC de longo prazo, o pico ocorreu em 25,9% dos pacientes, que tiveram pelo menos uma exacerbação nos últimos 12 meses em comparação a 7,9% no grupo que nunca havia tido RSC [87].

Outro estudo acompanhou 209 pacientes com RSC de uma clínica de rinologia de atendimento terciário, monitorando o número de infecções por RSC, e prescrição de antibióticos e de corticosteroides orais relacionados a RSC. Noventa pacientes não relataram exacerbações, enquanto 119 pacientes tiveram três ou mais episódios nos 12 meses anteriores [88].

Em 108 pacientes asmáticos com RSC (69,9% com RSCcPN), o número médio de exacerbações da RSC foi de 0,8 episódios nos últimos 3 meses. Apesar de não estar claro se isso se refere a uma estação específica do ano, se extrapolado, sugeriria 2,4 episódios por ano nesse grupo específico de pacientes [89]. O mesmo estudo mostrou que a frequência de exacerbação aguda da RSC tem um impacto negativo no controle da asma.

Um estudo sobre o efeito da EA-RSC na qualidade de vida constatou que, entre os 85 pacientes que tinham pontuação média de SNOT de 36,8, os pacientes fizeram uso curso de antibióticos relacionados à RSC em média de 1,5, DP = 1,9 vezes nos últimos 12 meses [90].

Assim, a prevalência varia de acordo com a coorte de pacientes analisada, a estação do ano e como é definida a exacerbação.

5.1.3.1.2 Fatores predisponentes

De acordo com o estudo epidemiológico mencionado anteriormente, é mais provável que a EA-RSC seja observada; em indivíduo jovem da raça branca, do sexo feminino, com assistência médica ou com maior índice de comorbidade de Charlson. Outros fatores de risco identificados neste estudo foram status da RSC, aumento do IMC, asma, febre do feno, enxaqueca e histórico de cirurgia nasossinusal [87].

O estudo de Phillips et al. identificou um fenótipo propenso a exacerbação, associado a alto impacto nasossinonasal (pontuação SNOT acima de 24) e asma comórbida e, curiosamente, a ausência de pólipos nasais esteve negativamente associada ao risco de exacerbação (90).

5.1.3.2 Fisiopatologia

5.1.3.2.1 Vírus

Mais de 160 sorotipos de Rinovírus foram identificados e são considerados importantes contribuintes ou desencadeadores da inflamação das vias aéreas, tanto superiores como inferiores. Acredita-se que o Rinovírus inicie dano epitelial primário que é seguido por dano secundário pela resposta inflamatória antiviral do hospedeiro. Idealmente, isso deve ser oportuno e autolimitado, evitando alterações inflamatórias permanentes na mucosa nasossinusal [91]. A resposta inflamatória começa com a ativação de Toll like receptors (TLR 3,7 e 9) para iniciar uma resposta celular, que induz a expressão de interferons e citocinas, o que por sua vez leva ao recrutamento de células respondedoras inatas, como macrófagos e neutrófilos. Mais recentemente, surgiram evidências de que os eosinófilos estão envolvidos em atividades antivirais e são recrutados para o local infectado por rinovírus, explicando, entre outras coisas, as exacerbações da asma observadas durante infecções virais do trato respiratório [92].

Uma recente revisão abrangente encontrou 147 publicações que avaliaram o efeito dos Rinovírus em pacientes com RSC e concluiu que; 1) as infecções por rinovírus têm maior prevalência em pacientes com RSC do que na população geral; 2) os seres humanos estimulados in vivo com Rinovírus provocam uma resposta inflamatória local evidente, com aumento de citocinas (IL-6, IL-8) no lavado nasal e alterações mucosas à ressonância magnética e 3) o desafio in vitro das células epiteliais nasais produzir uma resposta robusta de citocinas, mimetizando a encontrada in vivo, o que apoia a causalidade [93].

Os Rinovírus também podem desestabilizar o microbioma local. Um estudo em que participantes saudáveis foram inoculados com Rinovírus revelou uma alteração no padrão do microbioma local, aumentando a frequência de Haemophilus parainfluenzae, Neisseria subflavia e *Staphylococcus aureus*. Essa mudança na microbiota pode ajudar a explicar por que as infecções virais predispõem às infecções bacterianas secundárias [94].

Em resumo, é provável que as infecções virais sejam o principal gatilho das exacerbações agudas da RSC, onde a resposta do hospedeiro inicia ou acentua uma reação inflamatória na mucosa nasossinusal, incluindo eosinófilos, e tem o potencial de mudar o microbioma local para um aumento abundância de patógenos microbianos das vias aéreas.

5.1.3.2.2 Bactérias

A microbiologia das exacerbações da RSC foi estudada por Brook usando a cultura tradicional. Ele descobriu que na maioria dos casos a flora bacteriana era semelhante à encontrada em pacientes com RSC estável, embora *Haemophilus influenza*e tenha sido significativamente mais prevalente no grupo de exacerbação (9

culturas positivas de 30 pacientes com exacerbação, em comparação com 2 de 32 em RSC estável) [95].

Um estudo mais recente usando o RNA ribossômico 16S para bactérias revisou a microbiota sinusal durante a exacerbação aguda da RSC em 134 pacientes (65 RSCsPN, 55 RSCcPN e 14 RSFA). Das bactérias identificadas, as que apresentaram maior abundância relativa foram *Staphylococcus* spp (21,3%), Pseudomonas (15,0%), Streptococcus (14,4%) e *Staphylococcus aureus* (12,4%). Não foram observadas diferenças consistentes entre os subgrupos e todos os vários táxons e espécies bacterianos estiveram presentes em todos os subgrupos clínicos [96]. Em 50 pacientes com histórico de cirurgia sinusal prévia e com exacerbação aguda de RSC, a maioria apresentou *Staphylococcus aureus* e S. epidermidis, com seis pacientes positivos para *Haemophilus influenza*e e 5 para *Pseudomonas aeruginosa* [97]. Isso demonstra mais uma vez que patógenos comuns das vias aéreas explicam apenas um pequeno número de exacerbações clínicas. Em resumo, as infecções por vírus provavelmente serão o principal gatilho para o EA-RSC, onde a resposta do hospedeiro inicia ou acentua uma reação inflamatória nasossinusal sintomática. Além disso, os rinovírus têm o potencial de mudar o microbioma local para uma maior abundância de patógenos microbianos. Alterações microbiológicas significativas são, no entanto, identificadas apenas em um pequeno número de exacerbações, sugerindo que outros mecanismos podem ser responsáveis.

As infecções por vírus provavelmente serão o principal gatilho para a EA-RSC e os rinovírus têm o potencial de mudar o microbioma residencial em direção a um aumento da abundância de patógenos microbianos.

5.2 Fisiopatologia da rinossinusite crônica com e sem polipose nasal

5.2.1 Genética e epigenética da RSC

5.2.1.1 Genética da RSC

O estudo do DNA por meio do Projeto Genoma Humano, no final da década de 1990, deveria revolucionar medicina genética, permitindo novas compreensões dos mecanismos implicados e identificando novos alvos terapêuticos, com futuros tratamentos baseados no estudo genético personalizado [98]. No entanto, apesar dos consideráveis avanços tecnológicos e reduções importantes de custos da genotipagem, a experiência inicial com o uso da genética foi decepcionante. Os distúrbios gênicos monogênicos, nos quais a transmissão de variações na composição do gene único produz doenças por mecanismos bem descritos (como o gene Regulador de Condutância Transmembranar da Fibrose Cística (CFTR) responsável pela fibrose cística), quase nunca foram encontrados. Em vez disso, verificou-se que características complexas (como altura, inteligência, criatividade) e características para doenças complexas (como esquizofrenia, diabetes e asma) estavam associadas a um número vertiginoso de variações na grande variedade de genes, todos oferecendo contribuições mínimas para o fenótipo observado [99]. De fato, para a esquizofrenia, uma entidade de doença bem descrita com sintomas distintos, esteve associada a variações em quase cem genes diferentes [100]. Para agravar essa dificuldade, os genes identificados geralmente são difíceis de integrar em modelos mecanísticos - por exemplo, uma das principais associações na esquizofrenia foi com um gene que codifica C4, um elemento da cascata do complemento [101]. Além disso, fatores genéticos identificados podem não modificar tanto a estrutura de um órgão ou organela celular, mas aumentam a suscetibilidade a uma influência ambiental, como infecção ou colonização por bactérias indesejáveis [102]. Pode ser então que a presença bacteriana contribua para a persistência ou manutenção da doença. Embora isso complique a transposição direta dos resultados genéticos para a clínica, o campo da genômica está novamente progredindo e abordagens matemáticas estão sendo desenvolvidas para fazer previsões baseadas em múltiplas variações, em vez de depender de uma única. Um vislumbre do futuro é proporcionado por um empreendimento comercial recente que analisa combinações de SNPSs do DNA de embriões fertilizados para quais seriam os mais adequados para implantação de fertilização in vitro (https://genomicprediction.com). No entanto, isso pode ser de utilidade limitada, pois um exercício de simulação usando dados reais do GWAS de famílias numerosas mostrou que os embriões simulados selecionados como os mais inteligentes e os mais altos apresentavam apenas 2,5 pontos de QI e 2,5 centímetros acima da média. O rastreamento de embriões humanos quanto a características poligênicas tem utilidade limitada [103].

No entanto, a RSC está se beneficiando da 'revolução genética'. Por exemplo, em estudos do grupo de Desrosiers, a identificação de genes candidatos associados à estrutura e função das estruturas epiteliais e de membrana basal levou à exploração da função de barreira nas células epiteliais de pacientes com RSC. Isso culminou na identificação recente de um defeito no reparo tecidual na RSC (104), abrindo a possibilidade de novos tratamentos medicamentosos, confirmando que há valor na arena genética. Outras ideias ainda à espera de serem encontradas podem se tornar mais claras à medida que entendermos melhor o papel e as funções dos genes candidatos identificados.

5.2.1.2 Genética: uma visão geral

O termo "genética" abrange variações genéticas transmissíveis que causam ou predispõem ao desenvolvimento da doença ou fenótipo em questão. Variações transmissíveis na função do gene também podem ser induzidas pela exposição a agentes externos em um processo denominado regulação epigenética, ou epigenética. Em um novo desafio, verificou-se que sequências curtas anteriormente ignoradas do genoma chamadas 'microRNAs' desempenham papéis importantes na regulação da função dos genes, e a transmissão de material genético de novo através de vírus que infectam bactérias, denominados 'bacteriófagos' também podem modular a composição genética.

A identificação de uma base genética para uma doença pode ser difícil. A fisiologia do seio é um sistema complexo, com várias etapas envolvidas em um único processo, como o reconhecimento de patógenos e o início das respostas de defesa iniciais. Variações em função de vários genes ou elementos reguladores diferentes podem

levar à disfunção nesse sistema, resultando no mesmo fenótipo comum da doença. Além disso, diferentes variações genéticas dentro de um mesmo gene podem produzir graus variáveis de disfunção.

Os primeiros distúrbios genéticos identificados foram descobertos porque mostravam um padrão claro de herança, com fenótipo de doença bem definido ou através de marcadores como o teste de cloro no suor usado na fibrose cística (FC). Esses distúrbios genéticos bem caracterizados por um único gene com alta penetração e efeitos fortes, o que tornou muito mais simples a busca pelos fundamentos genéticos da doença. Por outro lado, a maioria das doenças crônicas, como asma e RSC, são consideradas 'doenças complexas', onde se acredita que múltiplos genes participem do desenvolvimento da doença, com cada fator genético tendo efeitos fracos e, dessa forma, contribuindo apenas parcialmente na fisiopatologia. Além disso, a base genética pode não ser imediatamente identificada. Por exemplo, embora possa parecer óbvio que uma imunodeficiência possa predispor à infecção crônica por bactérias, um defeito em um gene envolvido na barreira epitelial pode levar a uma fraca regeneração epitelial após lesão induzida por vírus, facilitando assim a entrada da bactéria em camadas subepiteliais, e desse modo, produzindo o mesmo resultado. Apesar das consideráveis dificuldades colocadas pela multiplicidade de fatores implicados na patogênese da RSC, fortes evidências sustentam, no entanto, que ainda há um componente hereditário na RSC. Um exemplo clássico é a FC, onde mutações homozigotas no gene CFTR levam a deficiência no transporte de cloretos e produzem as manifestações clínicas da doença. A RSC, afetando preferencialmente os seios maxilares, é uma característica consistente da FC. Outros exemplos de doenças genéticas bem caracterizadas que incluem RSC em seu fenótipo incluem as formas de discinesia ciliar que podem ser codificadas por pelo menos 31 genes diferentes implicados na codificação de uma porção diferente do braço estrutural dos cílios [105].

Um trabalho mais recente de Oakley et al. avalia a herança genética de RSCcPN e RSCsPN em uma população geral. Em um estudo de 1638 pacientes com RSCcPN e 24.200 pacientes com RSCsNP, eles identificaram que os parentes de primeiro grau dos sujeitos afetados têm 4,1 vezes mais chances de desenvolver RSCcPN e 2,4 vezes mais chances de desenvolver RSCsPN [106]. No entanto, apesar da demonstração de um componente hereditário, os autores ainda sugerem que haja um fator ambiental, já que os cônjuges de um paciente afetado também têm duas vezes mais chances de desenvolver RSCsPN. Isto é complementado pelo trabalho da Suécia. Parentes de pacientes com polipose nasal foram rastreados para RSCcPN. 13,4% dos parentes tinham pólipos nasais (em comparação com 2,7% em um grupo controle selecionado aleatoriamente na população sueca). Assim, o risco relativo de parentes de primeiro grau com pólipos nasais quando comparado ao grupo controle foi de 4,9 [107].

As técnicas usadas para identificar a base genética da doença envolvem comparações entre dois ou mais grupos, geralmente separados de acordo com o elemento em estudo. Marcadores de variação genética ('microssatélites' ou polimorfismos de nucleotídeo único (SNP)), genes únicos ou múltiplos genes de uma via de sinalização são comparados para identificar diferenças na frequência das características identificadas. A era moderna foi otimizada pela introdução de 'chips' que permitiam a análise de mais de 100.000 SNPs simultaneamente, interrogando todo o genoma de maneira livre de hipóteses (Genome wide association study (GWAS)). Mais recentemente, o sequenciamento de todo o genoma foi usado, no entanto, a análise bioinformática dos resultados continua sendo uma etapa limitante da taxa. Os achados devem ser validados via replicação em uma segunda população e / ou associados à variação específica de genótipo em um mecanismo biológico ou no resultado. Para vários achados genéticos, a plausibilidade biológica pode não ser evidente, pois o papel que esses genes desempenham na função normal ainda não foi descrito. Um problema específico da RSC são as dificuldades com os métodos estatísticos exigidos nos estudos de associação genética; o tamanho das populações necessárias e o custo dos estudos. Analisar um milhão de diferentes variações genéticas aumenta simultaneamente o risco de associação aleatória. Assim, são necessárias populações grandes e bem caracterizadas (com 1 000 a 10 000 indivíduos), considerando os respectivos custos relacionados. Portanto, deve-se ter cuidado ao interpretar os resultados dos estudos genéticos da RSC na literatura.

5.2.1.3 Implicações dos estudos de associação genética da RSC

Apesar desses desafios, as avaliações genéticas da RSC estão sugerindo relações com os conceitos atuais de fisiopatologia e ampliando a promessa tentadora de resultados futuros. Os estudos publicados de associação genética em RSC aumentaram em número na última década, aumentando o número de possíveis genes candidatos (Tabela 5.2.1.) e repetidamente implicando certos genes, o que suporta sua relevância para a doença (Tabela 5.2.2). O aumento do número nos permitiu categorizar os genes candidatos de acordo com a localização ou função. Em ambos os grupos, o grupo de genes candidatos, vagamente relacionados com a regulação da função imune, função de barreira, e uma variedade de SNPs em genes cujas funções são desconhecidas ou difíceis de integrar com a nossa visão atual de fisiopatologia para a RSC. É de se notar que as altas porcentagens dos genes relacionados à função imune podem refletir um viés de seleção dos genes alvo estudados, ao invés de terem real implicação. Como exemplo, os genes de estrutura da barreira não eram suspeitos na RSC, mas foram identificados com abordagens genômicas 'agnósticas' ou 'livres de hipóteses'. Posteriormente, a disfunção da barreira epitelial foi confirmada em modelos in vitro como uma nova via de sinalização para o desenvolvimento e persistência da RSC. Isso aumenta nossa compreensão do processo da doença e abre caminhos para novos potenciais alvos e abordagens terapêuticos.

5.2.1.4 Epigenética na RSC

A epigenética lida com mudanças nos organismos provocadas por modificações na expressão gênica que não resultam direta-

Tabela 5.2.1. Lista de genes associados a RSC em mais de um estudo. Os genes são agrupados de acordo com o papel biológico putativo: a. relacionado ao sistema imunológico; b. relacionado à barreira epitelial; c. difícil de categorizar.

a. Sistema imunológico	
Gene	**Referência**
ALOX5AP	Al-Shemari et al. 2008[804]; Henmyr et al. 2014[805]
AOAH	Bossé et al. 2009[806]; Zhang et al. 2012[807]
IL1A	Karjalainen et al. 2003[846]; Erbek et al. 2007[808]; Mfuna Endam et al. 2010[809]
IL1B	Erbek et al. 2007[808]; Bernstein et al. 2009[810]
IL10	Kim et al. 2009[811]; Bernstein et al. 2009[810]; Zhang 2012[812]
IL22RA1	Endam 2009[813]; Henmyr 2014[805]
IL33	Buysschaert 2010[814]; Kristjansson 2019[436]
IRAQUE-4	Tewfik et al. 2009[815]; Zhang et al. 2011[816]
NOS1	Castano et al. 2009[817]; Zhang et al. 2011[816]; Henmyr et al. 2014[805]
NOS1AP	Zhang et al. 2011[816]; Henmyr et al. 2014[805]
TAS2R38	Adappa et al. 2014[116]; Mfuna Endam et al. 2014[111]; Purnell et al. 2019[117]
TGFB1	Henmyr et al. 2014[805]
TNFA	Erbek et al. 2007[808]; Bernstein et al. 2009[810]; Batikhan et al. 2010[818]
b. Barreira e estrutural	
Gene	**Referência**
Nenhum	Nenhum
c. Não facilmente categorizado	
Gene	**Referência**
DCBLD2	Pasaje et al. 2012[819]; Henmyr et al. 2014[805]
PARS2	Bossé et al. 2009[806]; Henmyr et al. 2014[805]
RYBP	Bossé et al. 2009[806]; Zhang et al. 2011[816]; Cormier et al. 2014[102]

mente em alterações nas sequências de DNA [108]. Isso pode levar à modificação da expressão gênica que pode ser transmitida tanto dentro da mesma geração ou através gerações. "Epigenética" denota a maneira como os genes interagem com o ambiente para produzir cada fenótipo específico. É de interesse significativo que fatores associados ao aumento do risco de gravidade da doença, como tabagismo ou *Staphylococcus aureus*, estejam implicados na modificação epigenética.

As evidências de epigenética in vivo ainda são limitadas, mas, mesmo assim, os conceitos sugeridos por esses estudos são intrigantes e promissores[109-113]. A maioria dos estudos que avaliam sangue ou epitélio nasal obtido de escovação ou culturas de células epiteliais nasais derivadas de pacientes identificou que as alterações epigenéticas são mais evidentes no epitélio do que no sangue circulante, reforçando a importância do contato com o ambiente externo para o seu desenvolvimento. Isso sugere que os patógenos podem estar desempenhando um papel na adaptação do ambiente para obter vantagens evolutivas e reforça que a genética coexiste com o meio ambiente, aumentando as dificuldades em encontrar uma solução de "único gene" para o problema da RSC.

5.2.1.5 Usos clínicos da genética e genotipagem na RSC

5.2.1.5.1 Caracterização de imunodeficiências inexplicáveis

As imunodeficiências frequentemente se apresentam como retrato clínico ou fenótipo, onde se suspeita de uma deficiência no sistema imuneo, mas que não pode ser especificamente elucidado por exames de sangue comuns [114]. No entanto, o sequenciamento de genes alvos pode identificar a natureza do defeito e permitir terapia corretiva específica. Um exemplo recente disso foi a nova descrição da disfunção do receptor TLR3, identificada pela primeira vez pelo sequenciamento de pacientes com encefalite por herpes simplex [115].

5.2.1.5.2 Avaliação e seleção da terapia para fibrose cística (FC)

A genotipagem de CFTR não é recomendada rotineiramente em pacientes com RSC, mas é realizada apenas após a demonstração do comprometimento da função do gene CFTR por meio do teste de suor alterado. Em pacientes com teste positivo (níveis aumentados de cloro no suor), testes genéticos de um painel de mutações padrões são realizados, possivelmente seguidos por sequenciamento genético. O tipo de mutação identificada não prediz evolução já que o quadro clínico geral é considerado secundário

Tabela 5.2.2. Genes relatados em um único estudo. Os genes são agrupados de acordo com o papel biológico putativo: a. relacionado com o sistema imunológico; b. Relacionado à barreira epitelial; c. difícil de categorizar.

a. Sistema imunológico	
Gene	**Referência**
ALOX15	Kristjansson et al. 2019[436]
ALOX5	Al-Shemari et al. 2008[804]
BDKRB2	Cormier et al. 2014[102]
CD58	Pasaje et al. 2011[819]
CD8A	Alromaih et al. 2013[820]
CIITA	Bae et al. 2013[821]
CNTN5	Cormier et al. 2014[102]
COX2	Sitarek et al. 2012[822]
CYSLTR1 (X)*	Al-Shemari et al. 2008[804]
FOXP1	Kristjansson et al. 2019[436]
HLA-DQA1	Kristjansson et al. 2019[436]
HLA-DQB1	Schubert et al. 2004[823]
HLA-DRA	Bohman et al. 2017[824]
IGFBP7	Cormier et al. 2014[102]
IL1RL1	Castano et al. 2009[817]
IL1RN	Cheng et al. 2006[825]
IL18R1	Kristjansson et al. 2019[436]
IL4	Zhang et al. 2012[807]
Conheci	Sitarek et al. 2012[822]
MET1	Castano et al. 2010(826)
OSF-2 (POSTN)	Zielinska-Blizniewska et al. 2012[827]
PDGFD	Cormier et al. 2014[102]
PRKCH	Cormier et al. 2014[102]
RAC1	Cormier et al. 2014[102]
SERPINA1	Kilty et al. 2010[828]
TAS2R19	Purnell et al. 2019[117]
TNFAIP3	Cormier et al. 2009[829]
TP73	Tournas et al. 2010[830]
TSLP	Kristjansson et al. 2019[436]
VSIR	Bohman et al. 2017[824]
b. Barreira e estrutural	
Gene	**Referência**
BICD2	Bohman et al. 2017([824]
CACNA1I	Bossé et al. 2009([806]
CACNA2D1	Cormier et al. 2014[102]
CACNG6	Lee et al. 2010[831]
CDH23	Cormier et al. 2014[102]
K6IRS2	Cormier et al. 2014[102]
KCNAM1	Purkey et al. 2014[786]
KCNQ5	Purkey et al. 2014[786]
K6IRS4	Cormier et al. 2014[102]
LAMA2	Bossé et al. 2009[806]
LAMB1	Bossé et al. 2009[806]
Se	Zielinska-Blizniewska et al. 2012[827]
MMP9	Wang et al. 2010[832]
Msra	Bossé et al. 2009[806]
Musk	Bossé et al. 2009[806]
NARF	Cormier et al. 2014[102]
NAV3	Bossé et al. 2009[806]
RPGR	Beech-Bieryłło et al. 2013[833]
c. Não facilmente categorizado	
Gene	**Referência**
C13orf7	Cormier et al. 2014[102]
CYP2S1	Kristjansson et al. 2019[436]
DPP10	Kim et al. 2015[834]
FAM79B	Cormier et al. 2014[102]
GFRA1	Cormier et al. 2014[102]
GNB2	Purnell et al. 2019[117]
HLCS	Bohman et al. 2017[824]
KIAA1456	Bossé et al. 2009[806]
MYRF	Kristjansson et al. 2019[436]
PHF14	Cormier et al. 2014[102]
PIGT	Cormier et al. 2014[102]
SLC13A3	Cormier et al. 2014[102]
SLC22A4	Kristjansson et al. 2019[436]
SLC5A1	Bohman et al. 2017[824]
TOMM34	Cormier et al. 2014[102]
TRHDE	Cormier et al. 2014[102]
TRIP12	Bossé et al. 2009[806]
UBE3A	Cormier et al. 2014[102]
UBE3C	Pasaje et al. 2011[819]
10p14	Kristjansson et al. 2019[436]

por outros genes 'modificadores'. No entanto, certos genótipos podem prever a resposta ao Ivacaflor, um novo medicamento que melhora a função do gene CFTR.

5.2.1.5.3 Genética preditiva na RSC

Dada a multiplicidade de fatores implicados, não está claro que apenas os polimorfismos genéticos permitam planejar o sucesso versus a falha após a terapia. No entanto, vários marcadores já estão prevendo o tipo de bactéria que provavelmente será recuperada, o que oferece o início de uma classificação adicional aos pacientes com RSC.

5.2.1.5.4 Valor preditivo dos Receptores de paladar no transporte Gram-negativo

Os polimorfismos do TAS2R38 foram associados à RSC [116]. O TAS2R38 codifica um tipo de receptor de sabor amargo, expresso

Tabela 5.2.3. Polimorfismos genéticos associados aos portadores de S. Aureus com RSCcPN [102].

a. Sistema imunológico
Gene
BDKRB2
CNTN5
IGFBP7
PDGFD
PRKCH
RAC1
b. Barreira e estrutural
Gene
CACNA2D1
CDH23
GFRA1
K6IRS2
K6IRS4
TOMM34
c. Não facilmente categorizado
Gene
C13orf7
FAM79B
NARF
PHF14
PIGT
RYBP
SLC13A3
TRHDE
UBE3A

nas vias aéreas e relacionado à defesa imune inata. A ativação de T2Rs por estímulos amargos é seguida pela secreção de peptídeos antimicrobianos, produção de óxido nítrico e aumento da frequência de batimentos ciliares. O genótipo protetor codifica a capacidade de detectar feniltiocarbamida (PTC), que pode ser avaliada por simples testes gustatórios. Curiosamente, no RSCsPN, o genótipo TAS2R38 sem gustação (ou não protetor) está associado a uma alta taxa de transporte de bactérias gram-negativas e a um prognóstico ruim. Para esse fim, muitos médicos agora consideram o paladar como parte da avaliação do paciente, no entanto, isso ainda não é capaz de reproduzir a identificação da terapia ideal. Além disso, existe a preocupação de que o efeito possa não ser semelhante em pacientes com RSCcPN. Além disso, os receptores gustativos também podem desempenhar um papel ou ter valor preditivo na RSC, principalmente o receptor gustativo TAS2R19 (rs10772420) [111, 117]. Isso ainda precisa ser validado e replicado em outras populações.

5.2.1.6 Transporte de *Staphylococcus aureus* na RSCcPN

Os genes associados à positividade da cultura para S. aureus em pacientes com RSCcPN foram avaliados de maneira agnóstica 'sem hipóteses', usando um estudo da Genome-Wide Association [102]. A presença de S. aureus nos pacientes com RSCcPN está associada a um número de genes organizados livremente, ao longo de um reduzido número de bactérias, modulação da resposta inflamatória e genes de componentes de barreira (Tabela 5.2.3.). Isso apoia que pacientes com RSC colonizados pelo S. aureus podem estar sujeitos a comprometimento imunológico e disfunção da barreira epitelial e, portanto, podem ser primorosamente sensíveis a infecções bacterianas de pequena intensidade e crônicas por S. aureus. Tentativas de prever o transporte de S. aureus em pacientes individuais implicam vários genes agindo em conjunto para fornecer efeitos aditivos (Figura 5.2.1.). Isso apoia o conceito de múltiplos genes em uma via de sinalização que interage para produzir um fenótipo final comum (carreador de S. aureus) e se alinha bem aos nossos conceitos atuais de patogênese da doença. Tendo em conta a ubiquidade do S. aureus em RSC e a sua associação com uma evolução pior, a capacidade de identificar pacientes em risco de serem carreadores de S. aureus prospectivamente pode permitir a seleção de doentes para terapia específica anti- S. aureus.

5.2.1.7 Resumo e perspectivas futuras

A atual base de conhecimentos em genômica da RSC oferece a promessa tentadora de identificar novos mecanismos de desenvolvimento da doença e de marcadores que predizem a resposta ideal às terapias disponíveis. No entanto, no momento, a genética não permite predizer doenças ou resultados e seu uss está atualmente restrito a casos extremos para entender os fundamentos moleculares da doença. Não obstante, evoluções contínuas em nossa compreensão da RSC e a dissecção de mecanismos envolvidos aprimorarão o conhecimento das alterações genéticas. O diagnóstico de formas particulares de doenças ou a identificação de fatores predisponentes específicos podem ajudar a prever a evolução e melhorar a terapia customizada. A identificação de novos mecanismos patogênicos pode levar ao aumento do escrutínio de genes em novas vias não suspeitas.

À medida que o conhecimento sobre e nossa apreciação das interações do sistema imune/microbioma/barreira epitelial melhora, podemos ser capazes de desenvolver modelos preditivos de múltiplos componentes que consigam integrar todos os componentes da interação e permitem uma administração mais racional da terapia e melhor manejo clínico. Será essencial continuar a coletar material genético como um componente de ensaios clínicos para poder verificar se os fatores identificados e os demais a serem descobertos influenciam a resposta à terapia e podem ser usados para fins farmacogenômicos.

5.2.1.8 Conclusão

É provável que nos próximos anos identifiquemos traços genéticos individuais ou complexos que confiram suscetibilidade à RSC, evolução da doença e resposta ao tratamento médico

Figura 5.2.1 Respostas imunológicas fisiológicas através dos limites da mucosa são adaptados para lidar com classes específicas de agentes patogênicos. Respostas Tipo 1, representadas à esquerda, são direcionadas contra patógenos intracelulares, mais comumente vírus. A citocina canônica é IFN-γ. As respostas do tipo 2, no centro, são direcionadas contra grandes parasitas extracelulares. As citocinas canônicas são IL-4, IL-5 e IL-13. As respostas Tipo 3
são dirigidas contra bactérias e fungos extracelulares e as citocinas canônicas são IL-17 e IL-22. Cada tipo de resposta utiliza uma resposta rápida mediada por um subconjunto de linfócitos inatos (ILC1, 2 e 3 respectivamente) que está ligado a um subconjunto auxiliar T atrasado correspondente (Th1, Th2 e Th17 respectivamente). Na RSC, essas vias são normalmente coaptadas com ativação crônica de uma ou mais dessas respostas na mucosa nasossinusal.

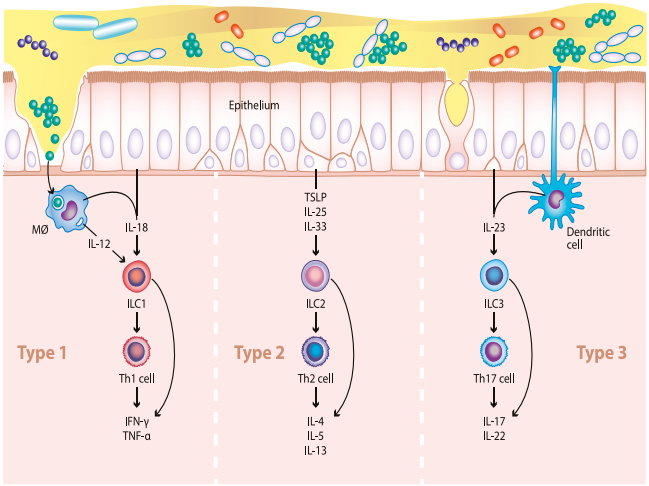
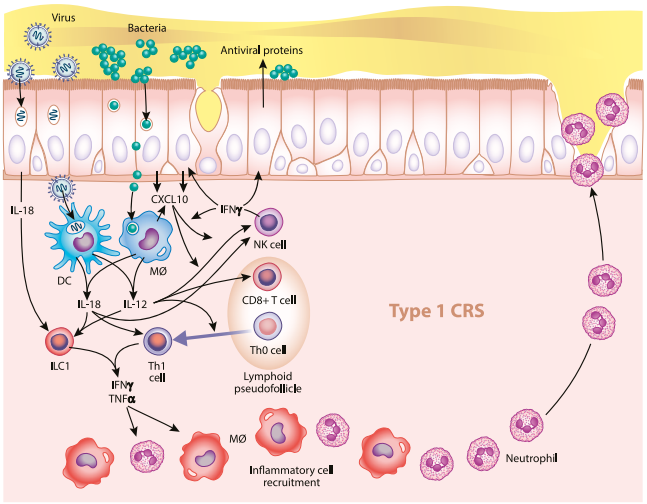


Figura 5.2.2. Esta figura é um modelo proposto da resposta imune do tipo 1 resposta em RSC. As células ILC1 e as células dendríticas colocam o processo em movimento. O tipo 1 RSC não foi extensivamente estudado e muitos dos detalhes moleculares não foram confirmados ao nível da proteína. O grau de dano à barreira, conceitualmente visto como uma forma de tecido de remodelação, é variável. Nesta figura, a atividade dos neutrófilos é descrita como o principal fator de dano à barreira, mas outros fatores, como citocinas Tipo 1, podem desempenhar um papel. Mais estudos são necessários. Outras formas de remodelações, como polipose nasal, são menos comuns do que as vistas no Tipo 2 RSC e as vias menos certas. Evidências emergentes, no entanto, sugerem que os pólipos Tipo 1 são compostos de matriz de fibrina, semelhantes aos pólipos Tipo 2.



ou cirúrgico. Dado que em outras áreas da doença, já foram identificados traços genéticos que permitem a administração de terapia apropriada e, ao mesmo tempo, minimizam os efeitos colaterais, é certamente intrigante explorar o papel que as variações genéticas podem desempenhar no diagnóstico e terapia da RSC.

À medida que o conhecimento e nossa apreciação das interações do sistema imune / microbioma / barreira epitelial melhoram, podemos ser capazes de desenvolver modelos preditivos multicomponentes que integrem todos os componentes da interação e permitam administração mais racional da terapia e melhor manejo clínico. Será essencial continuar a coletar material genético como um componente de ensaios clínicos para poder verificar se fatores já identificados e fatores ainda por descobrir influenciam a resposta à terapia e podem ser utilizados para fins farmacogenômicos.

5.2.2 Mecanismos inflamatórios da RSC

Os mecanismos inflamatórios da rinossinusite crônica (RSC) são as vias moleculares que levam ao estabelecimento da inflamação da mucosa e da remodelação tecidual que caracteriza essa síndrome ampla. Múltiplos mecanismos inflamatórios são acionados, interagindo dinamicamente e resultando em padrões variáveis de inflamação tecidual que se correlacionam aproximadamente com o fenótipo clínico. Tentativas recentes foram feitas para subdividir a RSC em endótipos inflamatórios, definidos como mecanismos patobiológicos distintos, que podem variar no tempo e entre diferentes sítios anatômicos nasossinusais em pacientes individuais. Do ponto de vista da etiopatogenia, a hipótese predominante, ainda não comprovada, é a de que esses diversos mecanismos inflamatórios são conduzidos por interações disfuncionais na superfície da mucosa entre o hospedeiro e os estressores ambientais. Do ponto de vista do hospedeiro, acredita-se que a variação genética e epigenética do sistema imune da mucosa desempenhe um papel fundamental na RSC, mas múltiplos genes provavelmente estão envolvidos e, até o momento, muito poucos foram associados a um efeito de tamanho amplo. As principais agentes ambientais também permanecem amplamente instáveis, mas a fumaça do cigarro, fungos, vírus, bactérias, poluentes e alérgenos estão todos implicados. O agente microbiano mais discutido é o *Staphylococcus aureus*, mas algumas evidências também implicam na disbiose da comunidade microbiana como um todo, em vez de um patógeno dominante específico.

Figura 5.2.3. Esta figura é um modelo proposto da resposta imune do tipo 2 em RSC. As células ILC2 e as células dendríticas colocam o processo em movimento. Tipo 2 RSC tem sido o subconjunto mais extensivamente estudado de RSC, e muitos dos detalhes moleculares foram confirmados no nível proteína. O grau de remodelamento da mucosa é maior na RSC tipo 2, particularmente em termos de formação de malha de fibrina e danos à barreira. Esses são mostrado na figura como impulsionado por IL-13, embora outros fatores provavelmente desempenhem um papel também. A inibição do t-PA (ativador do plasminogênio tecidual) resulta na deposição de uma malha de fibrina que forma a matriz do tecido dos pólipos. A deposição da malha de fibrina e a formação de pólipos são menos comuns no Tipo 1 e RSC tipo 3, mas também parece envolver a supressão de t-PA. Danos na barreira em RSC tipo 2 costumam ser graves, e isso pode ser um fator chave para falha do tratamento. Fatores que causam danos à barreira incluem autoimunidade e ativação do complemento, bem como um estado cronicamente imaturo de diferenciação epitelial impulsionada por IL-13 entre outros fatores. (Ver texto para mais detalhes.)

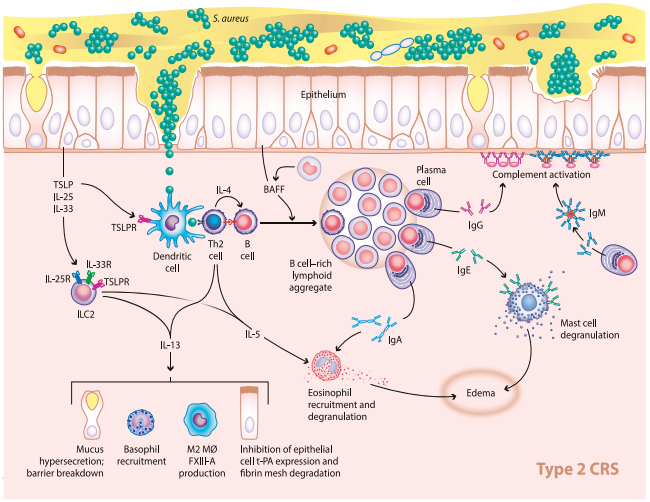
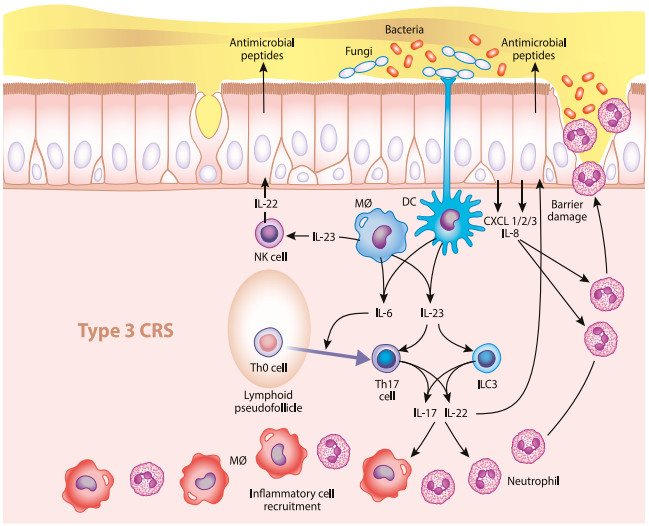


Figura 5.2.4. Esta figura é um modelo proposto da resposta imune do tipo 3 em RSC. Células ILC3 e células Th17 são fundamentais, bem como IL-17, IL-22 e IL-23. RSC tipo 3 não foi amplamente estudado e muitos dos detalhes não foram confirmados ao nível da proteína. O grau de dano da barreira, conceitualmente visto como uma forma de remodelação do tecido, é variável. Nesta figura, a atividade dos neutrófilos é descrita como o principal fator de danos à barreira, mas outros fatores, como as citocinas do tipo 3, podem desempenhar uma função. Mais estudos são necessários, mas a resposta dos neutrófilos é particularmente forte na imunidade do Tipo 3. Deposição de fibrina e formação de pólipos ocorre, mas com menos frequência do que na RSC tipo 2 .



Embora as interações ambiente-hospedeiro sejam complexas e comecem muito cedo, talvez no útero, é importante ter em mente que a RSC é predominantemente um distúrbio de início na adultície. Isso sugere que a duração, intensidade e sequência de exposição, incluindo eventos estocásticos, como infecção viral, podem ser componentes-chave da patogênese em um paciente com RSC. Em condições de saúde, a mucosa sinonasal atua como uma barreira relativa, modulando a estimulação ambiental, incluindo organismos comensais com uma resposta específica e autolimitada. Em casos de penetração de patógenos, são invocadas vias de resposta imune de Tipo 1, 2 e 3 únicas ou combinadas, gerando respostas de citocinas, quimiocinas, células inatas e respostas T auxiliares (Th) projetadas para eliminar a classe de patógenos identificada com dano colateral mínimo ao tecido (Figura 5.2.1.).

As citocinas canônicas do tipo 1 incluem IFN-gama (IFN-g) e IL-12 com a resposta voltada para o tratamento de patógenos virais (Figura 5.2.2.). As citocinas canônicas do tipo 2 são IL-4, IL-5 e IL-13, que promovem imunidade anti-helminto e regulam a regeneração de tecidos após injúrias (Figura 5.2.3.). As citocinas do tipo 3 incluem IL-17A e IL-22 com efeitos imunológicos direcionados contra bactérias e fungos extracelulares (Figura 5.2.4.). Cada via de resposta imune é orquestrada por subconjuntos específicos de células linfoides inatas (ILC) e T helper (Th) que secretam a maioria das principais citocinas. É importante ressaltar que as respostas in vivo são muitas vezes misturadas, com plasticidade significativa nos subconjuntos ILC e Th, bem como um curso de tempo autolimitado. Nos casos de RSC, a penetração da barreira mucosa por agentes ambientais também ativa as vias de sinalização Tipo 1, 2 e 3; no entanto, em contraste com a resposta específica, autolimitada e direcionada a patógenos, associada à defesa fisiológica do hospedeiro, a resposta da RSC é crônica e policlonal, direcionada contra uma série de alvos até agora pouco caracterizados, incluindo auto-antígenos em alguns casos graves. A inflamação tecidual resultante é de um padrão e intensidade variados, potencialmente envolvendo múltiplos endótipos e exibindo variabilidade na apresentação clínica (fenótipo), história natural, comorbidades e resultado.

A RSC com citocinas tipo 2 é mais comumente associada à asma e resistência às terapias atuais. A inflamação do tecido é frequentemente associada a padrões de remodelação, incluindo fibrose, edema polipoide, deposição de fibrina e falha da barreira. Não

está claro se os fatores associados à falha da barreira mediam a penetração inicial da barreira, mas a falha pode promover um processo reverberante, pelo qual a perda da barreira resulta em maior estímulo antigênico e mais inflamação, danificando ainda mais a barreira e potencialmente promovendo a cronicidade. Os desafios futuros incluem a melhor compreensão de: 1) os fatores etiológicos que impulsionam a RSC com um objetivo de prevenção; 2) os mecanismos inflamatórios fisiopatológicos e biomarcadores de endótipos relevantes, com o objetivo de direcionar a terapia; 3) os mecanismos moleculares de remodelação de barreira e tecido que possam desempenhar um papel na persistência e recorrência.

5.2.2.1 Introdução

A rinossinusite crônica (RSC) é um síndrome clínica, e não uma doença específica, caracterizada por inflamação nasossinusal sintomática persistente por mais de 12 semanas. Esta definição é propositadamente ampla e não diz nada sobre etiologia, patogênese, apresentação clínica ou história natural. Em um pequeno subconjunto de pacientes, a síndrome da RSC ocorre em associação com um distúrbio sistêmico conhecido ou a um processo local. Para a grande maioria, a etiologia é incerta, embora vários fatores ambientais e genéticos do hospedeiro tenham sido imputados. Do ponto de vista da patogênese, esses fatores ambientais e do hospedeiro interagem ao longo do tempo para desencadear uma ou mais vias mecanísticas (endótipos) de inflamação crônica do tecido que levam à apresentação clínica (fenótipo). Este capítulo analisará os fatores ambientais e do hospedeiro envolvidos neste processo e as vias mecanísticas que se seguem. De maneira geral, embora isso continue sendo uma área de pesquisa ativa, existe um consenso relativo em três pontos: 1) a RSC é tipicamente um processo anterior com a inflamação da mucosa desencadeada por uma interação disfuncional entre agentes exógenos inalados pelo nariz e pelo sistema imune do hospedeiro; 2) fatores causais específicos provavelmente variam em importância em pacientes individuais, levando a diferentes tipos ou padrões de inflamação dos tecidos (endótipos); 3) as características clínicas (fenótipos), história natural e resposta ao tratamento dependerão de 1 e 2. Desde o último documento do EPOS, muita pesquisa foi feita para caracterizar melhor a resposta imune do hospedeiro e os estressores ambientais que interagem na RSC. Uma pesquisa de literatura que abrange janeiro de 2012 a maio de 2019 produziu 1202 publicações em inglês sobre mecanismos fisiopatogênicos da RSC em humanos. As palavras de pesquisa mais frequentemente existentes foram "eosinophil" em publicações 401/1202, "epithelium" em 370, "bacteria" em 184, "type 2" em 180, "IL-25" em 132 e "lymphocyte" em 87 publicações, respectivamente. Uma revisão sistemática de todas essas publicações foi realizada para o EPOS 2020. Este capítulo atualizará o entendimento atual da etiologia e patogênese da RSC. Os fatores ambientais e os elementos imunes do hospedeiro implicados na RSC serão revisados primeiro. A última seção discutirá um conceito atual de etiopatogênese e endótipos resultantes de interações ambiente- hospedeiro.

5.2.2.2 Fatores Ambientais

Os agentes microbianos são geralmente vistos como os fatores ambientais mais importantes da RSC. As técnicas de sequenciamento molecular estão evoluindo em poder e agora estão sendo aplicadas para estudar a abundância microbiana total e relativa do trato nasossinusal e a atividade funcional da microbiota na saúde e na doença. A infecção viral aguda tem sido implicada tanto no desenvolvimento inicial e nas exacerbações subsequentes da asma, mas o papel dos vírus na patogênese da RSC permanece incerto. Estudos sobre bactérias revelaram a abundância e diversidade de gêneros bacterianos presentes no nariz e seios, sugerindo ainda alterações em associação com a presença de RSC. Em particular, a presença de S. aureus foi levantada a hipótese de potencializar certos mecanismos inflamatórios da RSC. Os fungos parecem afetar a RSC pelo menos em alguns casos esporádicos. Alérgenos e uma série de outros agentes ambientais também desempenham um papel na RSC. A parte final desta seção abordará outros fatores ambientais, como alérgenos e poluentes do ar, que foram pouco estudados na RSC.

5.2.2.2.1 Vírus

Um vírus de RNA possui o RNA como material genético. Normalmente, o RNA é de cadeia simples (ssRNA), mas pode ser RNA de fita dupla (dsRNA). Os vírus de RNA que contribuem para infecções respiratórias incluem rinovírus, vírus sincicial respiratório e influenza. Os vírus de RNA têm altas taxas de mutação em comparação aos vírus de DNA, porque as polimerases de RNA viral não têm a capacidade de revisão das polimerases de DNA (118). O resfriado comum é causado por vírus RNA e é a doença viral mais comum. Estudos ex vivo do tecido da mucosa mostraram que a infecção por rinovírus pode estar ligada a exacerbações da RSC, aumentando a adesão bacteriana; aumento da suscetibilidade à infecção microbiana secundária (por bactérias, fungos ou outros vírus), redução da integridade da barreira epitelial, exacerbações respiratórias (como em indivíduos com asma, FC e bronquiectasias); dano epitelial, incluindo necrose; disfunção ciliar; e comprometimento da depuração de clearance mucociliary, comprodução aumentada de muco (119, 120). Um grupo de estudo avaliou a prevalência de rinovírus e vírus sincicial respiratório realizando PCR em amostras de secreção nasal que foram coletadas de 56 pacientes com RSCcPN e 23 com RSCsPN no Irã submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal (121). A prevalência de pelo menos um vírus foi de 33%, superior à relatada na literatura em adultos saudáveis que sofrem de resfriado comum (10%) (122). O gene do membro 3 da família relacionada à caderina (CDHR3) é um receptor de rinovírus e seu alelo de risco rs6967330 (A) demonstrou estar associado à asma infantil com exacerbações graves (123) e a RSC em adultos, sugerindo um papel dos efeitos aberrantes do rinovírus na a patogênese de ambas as doenças (124). Carlson-Jones mostrou partículas virais e populações bacterianas realizando citometria de fluxo em cinco amostras de descarga sinusal (125). A infecção pelo vírus ativa a sinalização TLR3 e TLR7-9 no epitélio das vias aéreas humanas. Tengroth et al. mostraram defeitos na defesa microbiana media-

da por TLR9 perto da origem anatômica do pólipo, o que poderia relacionar o crescimento do pólipo à presença do vírus (126). Golebski expôs células epiteliais de pacientes com RSCcPN a vários gatilhos específicos para TLR e detectou uma maior expressão do gene e da proteína TSLP no pólipo em comparação com o epitélio de controle, sugerindo que isso poderia refletir a contribuição de infecções virais para a patogênese da RSCcPN (127). Rowan et al. realizaram o sequenciamento baseado em PCR em amostras de seios de 21 pacientes com RSC e 14 controles e detectaram positividade em quatro pacientes com RSCsPN, um paciente com TSCcPN e nenhum dos controles (66). O coronavírus foi o vírus mais comumente detectado. Liao et al. realizaram PCR de nove vírus comuns a partir de escovados na região do meato médio de 53 controles e 128 pacientes com RSC sem resfriado comum (128). No geral, cerca de 70% dos indivíduos apresentaram infecções virais e não houve diferenças significativas entre os grupos por perfis de vírus, nem associações de infecção viral com sintomas, tomografia computadorizada ou escores endoscópicos (128). Um vírus de DNA possui o DNA como material genético e se replica usando uma polimerase de DNA dependente de DNA. O ácido nucleico é geralmente DNA de fita dupla (dsDNA), mas também pode ser DNA de fita simples (ssDNA), que geralmente é expandido para fita dupla nas células infectadas. Notadamente DNA-vírus na região da cabeça e pescoço em condições normais e durante a patogênese do câncer são herpes vírus humano vírus Epstein-Barr (EBV) e do papiloma humano (HPV), mas o seus papéis na patogênese da RSC ainda precisa de melhor evidenciados. Ioannidis et al. detectaram com PCR quantitativo uma tendência que o EBV e o vírus do herpes humano-6 (HHV-6) estivessem associados às amostras de pólipos nasais em comparação aos controles (129), enquanto Ha et al. não detectaram células linfóides EBV positivas na mucosa nasal de 420 pacientes submetidos à ressecção cirúrgica de lesões com vários diagnósticos, incluindo RSCcPN, RA, papiloma, cisto ou desvio septal (130). Wang et al. infectaram cultura de conchas inferiores e de pólipos nasais com Herpes Simplex Virus-1 (HSV1) ou S. aureus, isoladamente ou combinados um ao outro (131). Os escores de dano epitelial foram significativamente maiores nos explantes co-infectados por HSV1 e S. aureus em comparação com os explantes de controle ou explantes infectados apenas com S. aureus, e correlacionaram-se significativamente com os escores de íons invasores do HSV1, sugerindo que a infecção pelo HSV-1 facilita a invasão de S aureus (131). Em conjunto, a infecção pelo vírus pode contribuir para o desenvolvimento e exacerbações da RSC, lesando barreira das vias aéreas, embora sejam necessários mais estudos.

5.2.2.2.2 Bactérias

As bactérias podem ser classificadas em cinco grupos de acordo com suas formas (como cocos) ou com seu metabolismo (como anaeróbios). Essa classificação foi substituída por uma unidade taxonômica operacional (OTU), na qual as bactérias são agrupadas por uma sequência de DNA semelhante a um gene marcador taxonômico específico, especialmente ao analisar pequenos conjuntos de dados de sequência de genes de sequências de genes de marcadores de subunidades 16S RNA ribossômico (16S rRNA) [132]. O rRNA 16S é o componente da subunidade pequena e altamente conservada 30S de um ribossomo procariótico e, portanto, os genes do rRNA 16S são usados para quantificação de diferentes bactérias nasossinusais. A metatranscriptômica é uma técnica funcional que cria perfil de expressão gênica de comunidades microbianas complexas, melhorando nossa compreensão do comportamento da complexa comunidade de microbioma [132]. Além do perfil de expressão, é importante considerar o local e o momento da amostragem ao investigar eventos microbianos do hospedeiro da patogênese da RSC. Ainda o maior desafio permanece na identificação da causalidade na contribuição microbiana para a homeostase natural e a RSC. As exacerbações agudas da RSC têm sido mais intimamente ligadas a bactérias específicas, talvez após uma infecção viral, mas ainda não está claro se a presença ou abundância de uma determinada bactéria é causa ou uma consequência do desenvolvimento da RSC. Os comensais provavelmente desempenham papéis importantes na característica imune e no desenvolvimento da mucosa sinusal saudável e a maioria das colônias microbianas é benigna ou até benéfica. A microbiota residente embutida no muco respiratório fornece efetivamente a primeira linha de defesa, na medida em que organismos comensais impedem a colonização ou proliferação de patógenos e também provavelmente fornecem certos metabólitos locais que melhoram a saúde da mucosa. As comunidades bacterianas variam mais entre os sujeitos do que entre sítios no mesmo sujeito, embora também existam diferenças regionais significativas em um determinado indivíduo [133].

Disbiose é um termo que indica desequilíbrio microbiano e algumas evidências sugerem que está associada ao microbioma nasossinusal de pacientes com RSC [134-141]. Lal et al. realizaram o sequenciamento do gene 16S rRNA e mostraram que o perfil de microbioma de indivíduos com TSCsPN exibia diversidade reduzida e enriquecimento anaeróbico [142]. O tamanho de uma antrostomia [143], bem como a presença de asmaou de purulência afetam as comunidades bacterianas residentes e podem prever resultados cirúrgicos [144]. Além disso, os microbiomas bacterianos nasossinusais são significativamente diferentes entre indivíduos saudáveis em geral [136] e entre sítios anatômicos nasossinusais de um mesmo paciente. Algumas evidências sugerem que os fenótipos da RSC estão associados a microbiomas distintos [135, 142, 145] e os microbiomas mudam, pelo menos transitoriamente, após a cirurgia sinusal [146]. Copeland et al. detectaram que Escherichia estava superexpressa nos seios de pacientes com RSC e que as amostras em seio eram mais expressas que as amostras do meato médio, assim como esse sítio tem menor variação intra-paciente [137]. Cope et al. realizaram o sequenciamento do gene 16S rRNA para escovações intraoperatórias dos seios de 59 pacientes com RSC e 10 controles, e detectaram que os pacientes com RSC se enquadram em grupos com base no padrão de co-colonização de Streptococcaceae, Pseudomonadaceae, Corynebacteriaceae ou Staphylococcaceae [147]. Cada microbiota patogênica foi funcionalmente distinta e associada a respostas imunes do hospedeiro distintas [147]. As técnicas tradicionais de cultura, em oposição às

técnicas moleculares mais recentes, geralmente revelam apenas os organismos que crescem mais rapidamente. No entanto, estudos em larga escala foram realizados ao longo dos anos. Liu et al. realizaram cultura bacteriana a partir de swabs de meatos médios de 165 indivíduos com RSCcPN, 76 com RSCsPN e 44 controles e detectaram que *Staphylococcus* coagulase-negativos estavam estreitamente associados a todos os três grupos de indivíduos, enquanto S. aureus, Streptococcus, Haemophilus, Enterobacter e *Corynebacterium* estavam associadas a RSCcPN [148]. A prevalência de bactérias aeróbias Gram-negativas e de aeróbicas facultativas foi alta no subgrupo com RSCcPN não-eosinofílico [148]. Outro estudo realizou culturas de meatos médios de 136 pacientes com RSCcPN, 66 com RSCsPN e 49 controles e revelou que os isolados eram semelhantes nos três grupos, sendo os mais comuns o estafilococo coagulase-negativo, *Corynebacterium* e *Staphylococcus* epidermidis e S. aureus [149]. O grupo com RSCcPN apresentou alta abundância relativa de Citrobacter e o grupo com RSCcPN eosinofílico apresentou S. aureus [149]. Tabet et al. realizaram cultura de esfregaços do meato médio de 337 pacientes com RSC e mostraram que o S. aureus (33%), *Corynebacterium* difteria (26%), estafilococos coagulase negativa (51%), e *Pseudomonas aeruginosa* (7%) foram os organismos mais frequentemente recuperados [150]. A abundância relativa do filo de Bacteroidetes na RSC demonstrou estar associada ao aumento da gravidade da inflamação histopatológica e à presença de ulceração da mucosa [150]. Os estudos de PCR não detectaram DNA de Helicobacter pylori no tecido do pólipo nasal [151], nem C. pneumoniae ou M. pneumonia no aspirado sinusal ([152] ou no tecido do pólipo nasal [153]. Hauser et al. mostraram que a cultura de amostras obtidas no etmoide de pacientes com RSC identificou apenas cerca de 50% dos táxons identificados por sequenciamento do gene 16S rRNA e 12% dos isolados detectados por cultura não foram identificados pelo sequenciamento genético 16S rRNA, destacando a necessidade de replicação por diferentes métodos [154].

Em resumo, as técnicas tradicionais de cultura ainda são utilizadas no cenário de exacerbações agudas, mas sua utilidade clínica e relevância fisiopatológica na RSC diminuíram bastante nos últimos anos. Os dados mais recentes do microbioma molecular dão suporte à hipótese de que a disbiose da comunidade como um todo, em oposição a organismos individuais, pode desencadear inflamação da mucosa [132]. Nessa perspectiva, a microbiota residente no muco respiratório fornece efetivamente a primeira linha de defesa. Organismos comensais impediriam a colonização de patógenos e também provavelmente forneceriam alguns metabólitos locais que melhoram a saúde das mucosas. Os resultados variam muito, no entanto, dependendo do número de sujeitos, metodologia de amostragem, técnicas utilizadas, profundidade de sequenciamento, fenótipo e tratamentos anteriores. Como resultado, quaisquer conclusões firmes sobre a natureza precisa de qualquer disbiose permanecem limitadas, mas essas técnicas mais recentes só agora estão sendo aplicadas a um grande número de pacientes usando protocolos padronizados. O maior estudo até o momento não indicou nenhum papel fundamental para um organismo específico, mas mostrou que a depleção de dois gêneros (*Corynebacterium* e Peptonophilus) esteve associada à RSC. É possível que estudos utilizando grupos estreitos de pacientes com ESC possam revelar associações com microbiomas característicos ou até a presença de organismos específicos. No entanto, este seria apenas o primeiro passo para validar a hipótese do micro bioma, uma vez que a associação de uma assinatura microbiana mais específica a um endótipo ou fenótipo específico pode não ser causadora.

Um biofilme consiste em colônia bacteriana envolvida por uma matriz extracelular de substâncias poliméricas, o que o torna resistente ao estresse ambiental, às defesas do hospedeiro e ao tratamento antimicrobiano [155]. As camadas de biofilme podem ser detectadas por coloração e microscopia de luz, mas a caracterização de espécies bacterianas e a dinâmica de biofilmes requerem tecnologia óptica avançada, como microscopia eletrônica, microscopia confocal de varredura a laser, marcação fluorescente e hibridização in situ [156]. Patógenos como *Haemophilus influenza*e, Streptococcus pneumoniae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* e S. aureus podem formar biofilmes nasossinusais em pacientes com RSC, alguns dos quais têm sido associados a um pior prognóstico. A composição bacteriana dos biofilmes é diferente na bulla etmoidal e na concha média [157]. Um estudo não controlado detectou bactérias em 29/30 espécimes pós-operatórias de seios paranasais e 23/62 cepas eram *Staphylococcus* epidermidis coagulase-negativas e 6/62 cepas eram Escherichia coli [155]. Foram utilizadas 58/62 cepas para avaliar a formação de biofilme, das quais cerca de 30% eram fortes a moderadas produtoras de biofilme [155]. Em um estudo chinês, 13 dos 19 pacientes com RSCcPN e nenhum dos controles apresentaram biofilmes, que foram associados a aumento de sinais inflamatórios da mucosa [158], secreção nasal purulenta, escores pré-operatórios de Lund-Kennedy, IgE total sérica e cirurgia endoscópica de seios paranasais prévia [159]. Um estudo não controlado mostrou que 39/84 pacientes com RSC tinham osteíte etmoidal e biofilmes bacterianos, e sua extensão estava correlacionada [160]. Em um estudo de Marcinkiewicz et al. biofilmes foram encontrados por microscopia eletrônica de varredura em 3/10 amostras de pacientes com RSCcPN submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais; S. epidermidis foi a principal bactéria isolada e a infiltração de neutrófilos associada ao biofilme foi detectada com comprometimento da atividade antimicrobiana [161]. Arjomandi et al., visualizaram biofilmes sinonasais em 15 de 20 pacientes com RSC confirmados pela presença microbiana usando fluorescência por hibridização in situ e foram associados à resposta inflamatória do hospedeiro envolvendo células plasmáticas e recrutamento de eosinófilos [162]. No geral, a literatura indica uma associação entre a presença de patógenos formadores de biofilme e a RSC. Isso sugere a hipótese de que os biofilmes são potencialmente um fator importante na patogênese da RSC, explicando a resistência à terapia convencional. Além disso, o surgimento de biofilmes devido a um ou mais eventos estocásticos poderia possivelmente abordar a questão da etiologia, servindo como um potencial evento iniciador. No entanto, deve-se ter em mente que a simples presença de biofilmes não

indica patologia, uma vez que o trato sinonasal provavelmente exibe biofilmes comensais e patológicos na saúde e na doença. A detecção da abundância relativa de biofilmes comensais e patogênicos seria desafiadora e qualquer resultado muito difícil de interpretar. Ademais, biofilmes são uma adaptação para sobrevivência e a presença de biofilmes patogénicos pode refletir uma resposta ao stress (por exemplo, antibióticos). Por fim, a presença de biofilmes patogênicos pode refletir variação na resposta imune do hospedeiro que não está relacionada necessariamente a um efeito causal da RSC. Em resumo, o papel dos biofilmes na etiologia e patogênese da RSC permanece incerto. S. aureus é o micróbio mais comumente associado à RSC. Utilizando técnicas de cultura convencionais, foi demonstrado que este organismo coloniza a cavidade nasal de um terço da população em geral, mas afeta uma porcentagem maior de pacientes com [163] RSC eosinofílica, especificamente pacientes com RSCcPN e asma [59, 164]. Esse organismo também tem a capacidade de residir dentro das células epiteliais nasais, cuja presença na RSC parece conferir um prognóstico ruim [102, 151, 152, 165, 166]. Alguns estudos moleculares também apoiam um papel fundamental para o estafilococo, indicando uma maior abundância de S. aureus e composição microbiana alterada na RSC versus controles. O grande estudo molecular do microbioma sinonasal realizado até o momento, no entanto, não sugeriu um papel fundamental para S. aureus na RSC em geral. Nesse momento, evidências agregadas sugerem que o S. aureus está mais intimamente associado a uma subpopulação de pacientes com RSC, especificamente pacientes com RSCcPN grave e asma exibindo eosinofilia tecidual elevada [160]. A eosinofilia tecidual alta está tipicamente associada a altos níveis de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, também conhecidas como citocinas tipo 2 [167]. (Consulte a seção 5.2.2.3 para obter uma descrição mais completa das inflamações do tipo 1, 2 e 3.)

A natureza precisa da associação entre S. aureus e sinalização de citocinas do tipo 2 não é clara. A presença de inflamação Tipo 2 deve favorecer independentemente a colonização por S. aureus uma vez que a inflamação Tipo 2 suprime aspectos da resposta imune normal dirigidos contra S. aureus. Além disso, esse organismo também tem a capacidade de secretar toxinas superantigênicas que podem alterar diretamente a resposta imune do hospedeiro, em parte, desencadeando IgE policlonal produzida localmente. Isso é apoiado por um grande estudo europeu multi-institucional, que revelou a presença de efeitos superantígenos estafilocócicos em uma subpopulação de pacientes com RSCcPPN e inflamação Tipo 2 grave (153). Amostras de pólipos de pacientes asiáticos com RSCcPN, que tendem a ter níveis mais baixos de expressão de citocinas tipo 2 do que os pólipos ocidentais, mostram pouca evidência de efeitos de superantígenos (168, 169). Visto de maneira conservadora, esses achados sugerem que os superantígenos acentuam, mas não iniciam a inflamação do tipo 2. Desafiando essa perspectiva, trabalhos recentes sugerem que o S. aureus é um participante importante na verdade, impulsionando a inflamação do Tipo 2, principalmente por meio de um receptor de reconhecimento de padrão específico (TLR2) não relacionado e superiormente, na cascata inflamatória, aos efeitos do superantígeno (170-172). Um artigo recente demonstrou grandes quantidades de IgE expressa localmente em alguns pacientes com pólipo tipo 2, visando bactérias nasais residentes comuns, incluindo S. aureus, Streptococcus pyogenes e influenza Hemophilus (172). Embora o mecanismo não esteja claro, este estudo indica que a inflamação do Tipo 2 detectada na RSCcPN não é direcionada apenas contra antígenos derivados de S. aureus. Em conjunto, a implementação da tecnologia de sequenciamento de genes 16s rRNA em pequena escala sugeriu que algum grau de disbiose bacteriana pode estar associado à patogênese da RSC, embora ainda não se saiba se é um evento primário ou secundário. A composição da microbiota varia de acordo com a idade, eventos estocásticos, tratamento prévio, sítio anatômico e, mais importante, variação individual. Isso exige estudos com maior número de pacientes e bem controlados, os quais, na maioria das vezes, ainda precisam ser realizados. Embora uma grande proporção da heterogeneidade dos pacientes com RSC possa ser explicada pela composição de sua microbiota bacteriana sinusal e pela resposta imune do hospedeiro relacionado, não está claro se a manipulação direta do microbioma pode ser uma modalidade de tratamento eficaz (147). A implementação de abordagens funcionais e livres de hipóteses (como meta-transcriptômica) pode ser útil no tratamento de causas e terapia.

5.2.2.2.3 Fungos

Os fungos comensais estão presentes em todas as superfícies mucosas do corpo, com papéis potencialmente importantes na RSC. Os estudos iniciais sugerindo que os fungos eram os principais indutores da RSC não foram validados, mas, no entanto, sua presença impacta quase certamente a saúde da mucosa. Semelhante às bactérias, os fungos também são capazes de formar biofilmes e secretar toxinas, mas a relevância desses fatores para a patogênese da RSC é incerta. Os fungos podem ser difíceis de detectar, pois as culturas tradicionais não são particularmente sensíveis. Técnicas moleculares (como o sequenciamento do gene 18S rRNA) estão sendo aplicadas atualmente, e o conhecimento adquirido deve eventualmente expandir nossa compreensão dos fungos tanto na mucosa saudável como na RSC. A região espaçadora interna transcrita do ribossomo nuclear (ITS) serve como marcador universal de de DNA para espécies de fungos [173]. Hoggard et al. realizaram sequenciamento de amplicons marcadores ITS2 em meatos médios de 106 pacientes com RSC e 38 indivíduos controle e os resultados encontraram alta frequência de Malassezia spp e, esta frequência varia pouco entre os grupos de indivíduos, apesar das comunidades de fungos variarem sazonalmente, [174].

Zhao et al. estimaram a biomassa fúngica extraindo DNA e medindo a concentração de ITS dos amplicons usando fluorometria de swabs de meatos médios de 63 pacientes com RSC e 27 indivíduos controle [138]. Os fungos foram identificados em 14% dos pacientes com RSC por técnicas convencionais (cultura e histologia) [138]. Esse grupo identificado por fungos apresentou uma concentração média de ITS significativamente maior e um

índice de diversidade de Shannon significativamente menor em comparação aos outros dois grupos [138]. O organismo mais abundante sequenciado foi o Aspergillus [138]. Cleland et al. realizaram o sequenciamento do gene 18S rRNA de swabs de meato médios de 23 pacientes com RSC e 11 controles e detectaram gêneros de uma alta concentração e alta variedade de fungos (um total de 207), sendo Malassezia o mais abundante [175]. A riqueza de fungos não se correlacionou com a QV e diminuiu no pós-operatório [175]. Aurora et al. Sequenciaram genes bacterianos 16S e de fungos 18S de lavados de meatos médios de 30 indivíduos com CRS e 12 controles e detectaram aumento quantitativo na maioria das espécies bacterianas e fúngicas, além aumento da produção, pelo hospedeiro, de IL-4, IL-5, IL-8 e IL -13, eosinófilos e basófilos em pacientes com RSC em relação aos controles [176]. No entanto, os microbiomas dos pacientes com RSC foram qualitativamente semelhantes aos controles [176]. Hirotsu et al. realizaram cultura, microscopia e PCR em 35 pólipos nasais de meatos médios e 15 amostras da mucosa esfenoidal em controles [177]. Não foram observados crescimento microbiológico ou corpos fúngicos, enquanto 16/35 amostras mostraram amplificação do DNA fúngico (como C. parapsilosis, R. mucilaginosa e Aspergillus sp), que foi associado ao aumento de eosinófilos nos tecidos [177]. Mohammadi et al. realizaram PCR e exame clínico de amostras sinonasais obtidas intraoperatoriamente de vários locais de 100 pacientes com suspeita rinossinusite fúngica não invasiva e mostraram que a proporção de rinossinusite fúngica foi de 27% (como Aspergillus flavus, Penicillium chrysogenum e complexo de espécies de Candida glabrata), destes 41% eram funcionárias domésticas [178]. Os fungos têm a capacidade de estimular respostas significativas do hospedeiro in vitro, sugerindo um papel na patogênese da RSC. Usando ELISA, Sproson et al. estudaram citocinas no tecido do pólipo nasal, estimuladas ex vivo por Alternaria alternata, Aspergillus niger, Cladosporium sphaerospermum e Penicillium notatum. Os resultados indicaram que a presença de Aspergillus niger aumentou a expressão das citocinas pró-inflamatórias TNF-α, GM-CSF e IL-6 [179]. Em contraste, a estimulação com Cladosporium sphaerospermum, Alternaria alternata e Penicillium notatum reduziu a expressão das citocinas pró-inflamatórias TNF-α e IL-6, mas induziu um aumento dose-dependente nas citocinas de remodelação TGF-b1 e bFGF, o que sugere um possível papel modificador da doença dos fungos para a RSC [179]. Shin et al. realizaram PCR em fibroblastos [180, 181] e epitélios [182] primários do pólipo nasal que foram co-cultivados com Alternaria e Aspergillus. Eles detectaram a indução de IL-6, IL-8, TLR2, TLR5 e matriz extracelular em fibroblastos [180, 181] e expressão de genes de mucina induzida por fungos e RV-16 em células epiteliais [182]. Rai et al. realizaram ELISA de amostras de sangue para 40 pacientes com RSCcPN e 20 indivíduos controles e de PCR de lavados nasais para grupo com RSCcPN e os autores detectaram que os níveis séricos de IL-1β, IL-17, IL-21 e TGF-beta foram maiores no grupo com RSCcPN em comparação aos controles [183]. A proporção de pacientes com RSCcPN e com positividade para Aspergillus flavus foi de 78% e eles tiveram risco aumentado para aumento de concentração de IL-17 sérica [183]. Lawrence et al. co-cultivaram células epiteliais do seio paranasal com Aspergillus e Alternaria, de nove pacientes com RSCcPN e sete controles e demonstraram por ELISA de sobrenadantes celulares que os fungos aumentaram a produção de IL-6 e IL-8 tanto no grupo com RSCcPN como no grupo controle, e que estes níveis foram diminuídos pela superóxido dismutase [184]. Em resumo, os fungos estão claramente presentes na RSC e muitos têm a capacidade de estimular uma resposta inflamatória, pelo menos in vitro. Qualquer relevância generalizável para a patogênese da RSC é, no entanto, bastante incerta, pois as terapias direcionadas a fungos foram ineficazes. Um número muito maior de estudos, usando um grande número de pacientes e técnicas padronizadas, será necessário antes que quaisquer conclusões firmes possam ser feitas sobre o papel do microbioma fúngico na mucosa saudável e na SRC. Embora um amplo papel na patogênese seja incerto, os fungos quase certamente desempenham papéis importantes em dois subtipos de RSC: bola fúngica e rinossinusite fúngica alérgica (RSFA). O Aspergillus pode causar uma bola fúngica, geralmente unilateral, que é mais prevalente em mulheres de meia idade a idosas. Histologicamente, as bolas fúngicas são caracterizadas por massas de organismos fúngicos ou massas de fungos envolvidos em exsudato fibroso e necrótico, com reação inflamatória mucosa mínima, sem invasão tecidual ou inflamação granulomatosa.

A rinossinusite fúngica alérgica foi definida há mais de 20 anos como: 1) hipersensibilidade tipo 1; 2) polipose nasal; 3) alterações características da TC; 4) muco eosinofílico; 5) ausência de invasão fúngica na mucosa sinusal [185]. Atualmente é sabido que, ao usar técnicas especiais, os fungos podem ser detectados no nariz e seios paranasais de todos os pacientes com e sem RSC, indicando que o quinto requisito precisa de revisão. Ao contrário dos pacientes controles e com RSC, os pacientes com rinossinusite fúngica apresentam grandes quantidades de fungos que são facilmente detectáveis por técnicas histológicas de rotina. O grupo diretor do EPOS concordou que a rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) deve ser considerada como um subgrupo de rinossinusite fúngica eosinofílica em indivíduos com evidência de reação alérgica a fungos, confirmada, por exemplo, prick test e / ou IgE específica positivos.

Em comparação aos pacientes com RSCcPN típica, os pacientes com RSFA no geral tendem a ser mais jovens, possuem níveis de IgE sérica mais altos e apresentam asma mais leve. A RSFA também é mais comum em locais com climas úmidos, com tendência a se apresentar unilateralmente (186). Apesar das diferenças fenotípicas, a diferenciação molecular entre a RSFA e a RSCcPN no geral tem sido problemática (187). Trabalhos mais recentes sugeriram que uma alteração em imunidade inata (possivelmente no TLR4) pode ser responsável pelo acúmulo de fungos nos seios paranasais em pacientes com RSFA (186). Os fungos têm efeitos intrínsecos de protease que induzem a sinalização de citocinas tipo 2, levando ao acúmulo de mucina eosinofílica, que é histologicamente caracterizada por células epiteliais, eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e hifas fúngicas dispersas. Além disso, esses mesmos efeitos da protease também devem promover uma resposta do tipo 2, favorecendo respostas IgE locais e sistêmicas aos

antígenos fúngicos (188, 189). A hipótese seria que os fungos induzem a RSFA, mas que a resposta inflamatória de células T e B direcionadas para os fungos seriam o componente principal da doença. O dano secundário à barreira pode, no entanto, levar ao direcionamento de muitos outros micróbios colonizadores, dificultando assim a distinção entre RSFA e RSCcPN à medida que o processo evolui.

5.2.2.2.4 Outros fatores ambientais

Respostas imunes contra alérgenos no ar com ou sem RSC coexistente são comuns em indivíduos ocidentais. A relação entre rinite alérgica (RA) e rinossinusite crônica tem sido estudada há décadas e permanece controversa e, embora muitos estudos com grande número de participantes demonstrem uma associação, a significância desses resultados ainda não é clara [190]. A rinite alérgica ocorre através da sensibilização do hospedeiro a proteínas externas (alérgenos) que atravessama barreira epitelial com ajuda de células dendríticas e linfócitos CD4 positivos naive, o que gera produção de linfócitos do tipo 2 específicos ao antígeno e células plasmáticas secretoras de IgE. Os padrões de sensibilização para alérgenos no ar variam significativamente de acordo com a geografia, genética, condições de vida e clima, entre outros fatores [191-193]. Independentemente disso, a exposição subsequente ao alérgeno em indivíduos sensibilizados resulta na reticulação de IgE ligada à superfície dos mastócitos com consequente degranulação, e liberação de mediadores como quimiocina e citocina, levando ao recrutamento de outras células inflamatórias. No estado inoperante, os alérgenos devem ter acesso limitado à mucosa nasossinusal, mas certamente podem desencadear inflamação da cavidade nasal, reduzindo a drenagem dos seios paranasais. Um 'fenótipo alérgico da RSC' foi proposto por dois grupos separados de pesquisadores, com inflamação nasal intensa primariamente central e sinais mais leves de inflamação nos seios paranasais [194]. Mais estudos são necessários para validar se um fenótipo alérgico da RSC é uma entidade discritiva significativa.

A RSC grave geralmente não é considerada uma doença alérgica, mas a rinite alérgica coexistente acentuará os mecanismos inflamatórios do tipo 2 da RSC. Há evidências epidemiológicas limitadas de uma associação com polipose nasal e foi interpretado que a alergia não aumenta a probabilidade de RSCcPN. Um estudo recente na população chinesa mostrou perfis imunopatológicos da mucosa distintos em pacientes com RSCsPN atópicos e não-atópicos, sugerindo que na população chinesa a coexistência de RSCsPN e RA pode estar mais relacionados aos mecanismos do Tipo 2, enquanto o fenótipo RSCsPN sem RA está mais relacionada a mecanismos não-Tipo 2 [187]. Claramente, existe uma sobreposição significativa entre RA e RSC em termos de citocinas do Tipo 2. Enquanto os eventos desencadeantes na RSC são desconhecidos, a sensibilização a alérgenos está, em parte, relacionada a interações complexas com a superfície epitelial. Alérgenos tipicamente possuem atividade de protease intrínseca que pode interagir com células epiteliais através de três vias principais: efeitos diretos nas proteínas juncionais, reação com receptores de superfície celular ativados por protease e ativação epitelial dependente do receptor toll-like 4 (TLR4) [186]. A atividade de protease dos alérgenos pode desencadear a liberação de citocinas e quimiocinas tipo 2 derivadas do epitélio, algumas das quais também foram implicadas na RSC. Em termos de potencial sobreposição entre a patogênese da RA e da RSC, Kouzaki et al. mostraram menor expressão no hospedeiro de dois inibidores de protease (cistatina A e SPINK5) nas células epiteliais nasais extraídas de pacientes com RSC eosinofílica em comparação aos grupos controle e com RSC não eosinofílica [195]. Isso sugere que um desequilíbrio de proteases e de seus inibidores na barreira epitelial possa contribuir para a patogênese das doenças do tipo 2 em geral [196]. À medida que avançamos em nossa compreensão das interações entre a imunidade à barreira e o meio ambiente em função do tempo, a relação entre alérgenos e patogênese da RSC deve se tornar mais clara.

A exposição à fumaça do tabaco altera a mucosa nasossinusal. Xie et al. realizaram microscopia e ELISA em pólipos obtidos de pacientes com RSCcPN (28 não fumantes e 21 fumantes) e detectaram que a exposição à fumaça de cigarro diminui os níveis de expressão dos receptores E-prostanóides e estimula a produção de prostaglandina E2, IL-8 e TNF-α (197). Mulligan et al. isolaram subconjuntos de células dendríticas de pólipo / mucosa respectivamente em pacientes com RSCcPN e sujeitos controle e detectaram por citometria de fluxo que, em geral, a exposição à fumaça do tabaco altera a composição sinonasal das células dendríticas [198]. Tharakan et al. cultivaram células epiteliais nasossinusais de pacientes controle em interface ar-líquido e foram capazes de demonstrar que a estimulação do extrato de fumaça de cigarro causou quebra das proteínas juncionais epiteliais e diminuição da resistência elétrica transepitelial, enquanto a disfunção da barreira foi reversível por ativação de um antioxidante (Nrf2) [199]. Huang et al. realizaram PCR nos tecidos nasais de 40 pacientes asmáticos com/sem a RSC e detectaram que a fumaça do cigarro estava associada à ativação da IL17A e a menor controle da asma após cirurgia nasossinusal [200]. Kule et al. realizaram microscopia de pólipo em pacientes com RSCcPN (30 fumantes e 47 não fumantes) e não mostraram diferenças entre os grupos em espessura da membrana basal, hiperplasia das células caliciformes, edema subepitelial, glândulas submucosas, subconjuntos de leucócitos teciduais, metaplasia de células escamosas ou atipia de células estromais [201]. Shin et al. estimularam fibroblastos nasais com extrato de fumaça de cigarro que aumentaram a expressão de mRNA de proteica do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) através das vias de sinalização TLR4, ROS, MAPK e NF-kappaB [202].

O ozônio é um polímero de ar com efeitos pró-inflamatórios conhecidos nos epitélios expostos. Zhu et al. cultivaram pólipo / mucosa de indivíduos com RSCcPN e intolerância a AAS e controles e os os expuseram in vitro ao ozônio [203]. Eles mostraram por imuno-histoquímica e ELISA que, após a exposição ao ozônio, a expressão de Cox1 / 2 permaneceu inalterada em todos os grupos, mas que a liberação de PGE-2 foi reduzida em maior intensidade em pacientes tolerantes ao AAS do que em pacientes intolerantes ao AAS [203]. A proteína das células Clara 16 (CC16) é

produzida por células Clara não ciliadas no epitélio respiratório e tem papel anti-inflamatório nas inflamações crônicas eosinofílicas tanto nas vias aéreas superiores como inferiores [204]. Níveis reduzidos de CC16 são encontrados nas secreções nasais e no plasma de pacientes com distúrbios inflamatórios eosinofílicos crônicos, como asma, rinite alérgica, RSCcPN e RSCsPN, bem como em pessoas expostas a altos níveis de poluentes atmosféricos [204]. Os níveis de metais nos tecidos estão aumentados devido ao fumo, exposição ambiental e ocupacional.

Khlifi et al. estudaram as concentrações sanguíneas de metais pesados, cádmio e níquel, em 90 indivíduos da Tunísia com RSCcPN e 171 de controle e maiores concentrações de metais pesados foram associadas à RSCcPN, a consumidores de tabaco e a pacientes com RSCcPN com exposição ocupacional [205]. Entre os fatores de risco, o consumo de shisha, a exposição ambiental e a exposição ocupacional apresentaram a associação mais significante com a RSCcPN [205]. O mesmo grupo de estudo mediu cádmio, cromo, níquel e RSAênio por espectrometria de absorção atômica da mucosa nasal e de pólipo de 55 indivíduos com RSCcPN e detectou níveis aumentados de metais pesados no tecido pólipo em comparação com o tecido não pólipo do mesmo paciente, sugerindo um papel de exposição a metais pesados na patogênese da RSCcPN [206].

Yamin et al. estimularam com extrato de fumaça de cigarro pólipo e mucosa cultivada com dsRNA de RSCsPN, RSCcPN e indivíduos controle e detectaram aumento de TGF- β 1 e ativina A em pacientes com RSCcPN, sugerindo que a fumaça do cigarro e a infecção viral podem contribuir para a remodelação do pólipo [207].

Há um conhecimento limitado dos efeitos da nutrição na patogênese da RSC. A vitamina D e seus receptores podem estar envolvidos na regulação do sistema imunológico e podem desempenhar um papel em RSC. Tomaszewska et al. realizaram imuno-histoquímica do tecido do complexo ostiomeatal de 52 indivíduos RSCsPN, 55 RSCcPN e 59 controles e detectaram uma diminuição na coloração nuclear do receptor de vitamina D em pacientes com RSC em comparação aos controles (208). Demonstrou-se que a deficiência de vitamina D3 causa alterações na imunidade nasossinusal de murinos, medida pelo infiltrado de células imunes do tecido e pelos níveis de citocinas de lavagem nasal (209).

5.2.2.3. Fatores de hospedeiro

A função do sistema imunológico é manter a homeostase e prevenir ou erradicar infecções, mas a ativação crônica também pode ser vista em vários distúrbios. As defesas do hospedeiro são agrupadas sob imunidade inata, que fornece proteção imediata contra invasão microbiana, e imunidade adaptativa, que fornece uma defesa atrasada, porém mais especializada, contra infecções. Os sistemas imunológicos inatos e adaptativos são apresentados nesta seção como entidades funcionais discretas, mas em grande parte se sobrepõem à natureza. A parte inicial desta seção discutirá as células e moléculas relacionadas às respostas da imunidade inata. A seguir, são discutidas as respostas imunes adaptativas. A parte final desta seção abordará outros fatores do hospedeiro, como a remodelação, presumivelmente motivada pela presença da resposta imune ativada cronicamente.

5.2.2.3.1 Imunidade inata

A imunidade inata está presente em indivíduos saudáveis na linha de base, preparados para bloquear a entrada de micróbios e eliminar rapidamente os micróbios que entram nos tecidos hospedeiros. Os componentes do sistema imunológico inato incluem barreira epitelial, células sentinela da mucosa (macrófagos residentes, células dendríticas, mastócitos etc.), fagócitos circulantes e recrutados (monócitos e neutrófilos), células linfoides inatas, células NK e componentes não-celulares (por exemplo, sistema de complemento). As principais funções do sistema imunológico inato nasossinusal incluem fagocitose; recrutamento de células imunes para locais de infecção; ativação da cascata de complemento para identificar e eliminar bactérias, complexos de anticorpos ou células mortas; identificação e remoção de substâncias estranhas; e ativação do sistema imunológico adaptativo através da apresentação de antígenos.

Barreira epitelial

O trato nasossinusal é coberto por epitélio escamoso colunar pseudoestratificado ciliado, olfativo e, em menor grau, em camadas (na área nostril). O epitélio das vias aéreas desempenha um papel crítico na condução e umidificação do ar, respondendo a estímulos trigeminais e olfativos, e na defesa do hospedeiro. A barreira epitelial das vias aéreas compreende células ciliadas, células olfativas (no epitélio olfatório), células caliciformes que secretam muco e células basais que são consideradas células progenitoras [210]. Mais recentemente, células quimiossensoriais solitárias (CQS) também foram relatadas no epitélio nasossinusal, desempenhando um papel significativo na produção de IL-25, contribuindo para a imunidade de Tipo 2 [211].

A transcriptômica do epitélio saudável de concha nasal médio mostrou que cerca de três quartos dos genes codificadores de proteínas são expressos, sugerindo que o epitélio nasal é um órgão muito ativo [212]. Tanto a especificação epitelial quanto a diferenciação terminal são críticas para a homeostase epitelial. Sinais ambientais e da mucosa regulam a auto-renovação de células-tronco epiteliais em condições normais [213] e na RSC [112]. Sob condições fisiológicas, os sinais ambientais e intrínsecos são capazes de alterar rapidamente a composição e a função do epitélio. Portanto, investigar o papel de genes ou proteínas epiteliais diferencialmente expressos entre RSC e controles em um arranjo transversal é um desafio. A transcriptômica de célula única detecta subtipos de células que exibem perfis distintos de expressão gênica e é capaz de rastrear transições celulares no desenvolvimento e na doença. Ordovas-Montanes et al. realizaram transcriptômica de célula única do epitélio do pólipo e mucosa de 12 indivíduos controle e 9 RSCcPN e detectaram diferenças na expressão de genes antimicrobianos por células secretoras, perda da heterogeneidade das células glandulares e células progenitoras basais do pólipo foram bloqueadas por uma memória tipo 2 [112]. As células progenitoras basais epiteliais são capazes de migrar e proliferar em células ciliares e caliciformes nas regiões lesadas. As células epiteliais podem também desdiferenciar através metaplasia escamosa ou epitelial para mesenquimais transição (EMT), que descreve uma modulação rápida e normalmente rever-

sível do fenótipo epitelial para células mesenquimais [214]. As células epiteliais submetidas à EMT perdem a polaridade e a adesão das células celulares, tornando-se migratórias e, geralmente, diminuem as proteínas juncionais (como a e-caderina), adquirindo características mesenquimais como a actina alfa do músculo liso, vimentina, metaloproteinases da matriz (MMPs) e os fatores de transcrição. Estudos em pólipos e tecidos de controle mostram que o RSCcPN pode estar associado a expressão elevada de níveis de MMP-1 [215, 216], MMP-2 [215], TIMP-1 [217, 218], MMP-7 [219, 220], MMP-9 [215, 217-219, 221-224] e suprimiu a expressão de TIMP-2 [221] e e-caderina [225-227]. A periostina se liga a várias moléculas de integrina, incluindo α V β 1, α V β 3 e α V β 5 na superfície da célula epitelial para apoiar a adesão e a migração de células epiteliais, e a elevação da periostina mucosa das vias aéreas pode ser útil na detecção 2 RSCcPN [228-238] e asma [239]. Kim et al. sugeriram que a principal fonte celular de periostina na RSCcPN eosinofílico são os mastócitos [240]. Independentemente disso, tem sido proposto que anormalidades na renovação epitelial e maturação podem resultar em uma barreira imatura e com vazamento, com significância na patogênese da RSC [230]. Isso será discutido mais adiante na seção 5.2.2.3.3.

As barreiras físicas epiteliais são mantidas por junções intercelulares, especialmente *tight junctions* (TJs). As TJs estão localizadas mais apicalmente, estão ligadas ao citoesqueleto e inibem o movimento do soluto e da água através do espaço paracelular, estabelecendo assim a polaridade celular [214]. As moléculas de TJ e a função de barreira epitelial na RSC podem ser moduladas por vários fatores internos e externos, como alérgenos inalados, infecções microbianas ou virais, citocinas, hipóxia ou deficiência de zinco [241]. Vários genes / moléculas, como SPINK5, S100A7, S100A8 / 9, DCPH1, NDRG1, SPRR e p63, estão envolvidos na modulação da função da barreira física na RSC [241]. A proteína 1 da membrana do epitélio (EMP1) é uma proteína TJ mediadora da proliferação celular e sua expressão gênica e proteica demonstrou ser menor no epitélio do pólipo nasal em comparação com a mucosa nasal de controle [242]. Soyk a et al. detectaram uma diminuição da resistência transtecidual em amostras de biópsia de pacientes com RSCcPN juntamente com proteínas TJ diminuídas [243]. Suzuki et al. mediram a impedância elétrica in vivo usando um medidor de condutância de tecidos e realizaram microscopia e qRT-PCR, detectando que a impedância elétrica não diferia entre o tecido de concha nasal e pólipo [244]. O pólipo tendeu a mostrar maior expressão de claudina-1, mas mostrou menor expressão de tricelulina do que a concha [244]. Jiao et al. avaliaram a resistência transepitelial em amostras de pólipo / mucosa ALI coletadas de 17 RSCcPN eosinofílicos, 15 RSCcPN não eosinofílicos e 20 indivíduos controle e detectaram que a integridade da barreira epitelial de TJ no epitélio nasal é comprometida em pacientes chineses eosinofílicos e não-eosinofílicos RSCcPN e TGF-β1 desempenha um papel importante na indução de defeitos da barreira da TJ [245]. Li et al. mostraram que a expressão de ZO-1 epitelial, claudina-1, DSG1 e DSG2 no grupo de pacientes com RSCcPN e a expressão de claudina-1, DSG1 e DSG2 do grupo de pacientes com RSCsPN foi significantemente menor em comparação à do grupo controle [246]. No geral, esses dados sugerem que a barreira mecânica é mais suscetível à penetração em pacientes com RSC.

A comunicação celular epitelial é mediada, por exemplo, por canais de junção Gap, formados por proteínas conexinas e facilitam a comunicação entre células adjacentes na homeostase e na inflamação [247]. Kim et al. realizaram microscopia de imunofluorescência e qPCR em biópsias da mucosa sinusal de 11 RSC e 7 indivíduos controle e detectaram aumento na expressão gênica e/ou proteica de conexinas no RSC em comparação aos controles [247]. A relevância para a patogênese da RSC permanece incerta. Os cílios são organelas semelhantes a pelos de microtúbulos, fundamentais para o desenvolvimento e a fisiologia de muitos órgãos. O transporte mucociliar (TMC) e os complexos juncionais apicais entre as células epiteliais constituem uma barreira mecânica entre o hospedeiro e o ambiente, que fornece a primeira linha de defesa do hospedeiro para o nariz e os seios. O batimento ciliar coordenado transporta o muco carregado de detritos das passagens respiratórias em direção à orofaringe [248]. Defeitos genéticos e adquiridos no fluxo mucociliar com aumento da viscosidade do muco estão associados a uma alta incidência de RSC [69, 249]. Li et al. detectaram anormalidades estruturais e funcionais nos cílios obtidas de pacientes com RSCcPN [250, 251]. As citocinas IFN-γ e IL-13, mas não a IL-17, diminuem a diferenciação das células epiteliais ciliadas e a redução secundária na frequência de batimento ciliar [251]. Ma et al. cultivaram células epiteliais nasossinusais e descobriram que a perda de cílios e a expressão diminuída de WDPCP, uma proteína ciliogênese, estão associadas à RSC comparada aos controles [252]. No geral, esses estudos indicam que a RSC é comumente associada à disfunção ciliar. Os cílios são revestidos com mucinas que atravessam a membrana e mucopolissacarídeos amarrados que excluem o muco do espaço periciliar e promovem a formação de camadas distintas de muco [214]. As células secretoras produzem uma classe diferente de mucinas, as mucinas poliméricas formadoras de gel. As duas principais mucinas formadoras de gel das vias aéreas são MUC5AC e MUC5B. Algumas células secretoras, conhecidas como células mucosas ou caliciformes, produzem mucinas e as armazenam em coleções facilmente visualizadas de grânulos de mucina, enquanto outras células produzem e secretam mucinas (especialmente MUC5B), mas não possuem grânulos proeminentes [214]. As mucinas formadoras de gel são secretadas no lúmen das vias aéreas e são responsáveis pelas propriedades viscoelásticas características da camada de gel de muco. Tipirneni et al. identificaram que as velocidades dinâmicas das cadeias de muco das glândulas submucosas, um componente importante da TMC, foram significantemente reduzidas nos pacientes com RSC em comparação aos controles [253].

Surfactantes são compostos que diminuem a tensão superficial. El-Anwar et al. realizaram PCR e imuno-histoquímica em biópsias de concha inferior e mucosa sinusal de 30 RSC, 30 rinite atrófica primária e 20 indivíduos controle, e demonstraram que a expressão do gene da proteína A do surfactante foi aumentada na RSC e diminuída nos pacientes com rinite atrófica primária em comparação aos controles [254].

Os receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) detectam rapidamente padrões moleculares microbianos e outros estranhos e mantêm a homeostase ou induzem respostas imunes. Recepto-

res do tipo *toll* (TLR1-TLR10), receptores NOD, receptores do tipo RIG e dectinas estão entre as moléculas de reconhecimento de padrões mais conhecidas [214]. Tengroth et al. demonstraram que o epitélio apical nasal expressa TLR3, TLR7, TLR9, RIG-I e MDA-5 abundantes, e que a estimulação por agonista de TLR leva à regulação positiva de várias citocinas secretadas [255]. O grupo detectou defeitos na defesa microbiana mediada por TLR9 nas conchas nasais de pacientes com RSCcPN, o que em parte poderia explicar o crescimento do pólipo induzido por vírus [126]. Estudos em pólipos e tecidos de controle mostram que o RSCcPN pode estar relacionado ao aumento dos níveis de expressão epitelial de TLR 2 [256] e 4 [256-258]. A ativação de fibroblastos de pólipos nasais pode ocorrer via TLR 2 [181, 259, 260], TLR 4 [261, 262], TLR 5 [181] e TLR 9 [263] podem estar relacionados à ativação de células do pólipo B [264].

Os PRRs da família NOD formam um componente principal do inflamassoma inflamatório, que é um oligômero multiproteico que amadurece e secreta as citocinas pró-inflamatórias interleucina 1 β (IL-1β) e interleucina 18 (IL-18). Isso resulta em piroptose, uma forma de morte celular pró-inflamatória programada distinta do apoptose. Jardeleza et al. realizaram microscopia e PCR de amostras de pólipo / mucosa de pacientes com RSC com / sem biofilmes de S. aureus e detectaram envolvimento de complexos de inflamassoma e suas vias de sinalização na RSCcPN positivo para biofilme [265]. Lin et al. realizaram microscopia e ELISA de pólipos/ amostras de mucosa de RSCcPN e sujeitos de controlo e detectou que NLRP3 (Nacht, LRR e PYD domínios de proteína contendo 3) e caspase-1 foram superexpressos em RSCcPN eosinofílica, e que a via de sinalização do inflamassoma foi aumentada por LPS, mas suprimida pela gliburida, sugerindo que o inflamassoma esteja desempenhando um papel pró-inflamatório na patogênese da RSCcPN eosinofílica [266].

Os receptores de sabor amargo (T2Rs), também presentes nas células epiteliais, funcionam como PRRs não clássicos. São receptores acoplados à proteína G (GPCRs), que são amplamente expressos nas membranas epiteliais das vias aéreas do hospedeiro. As respostas imunes mediadas por vias aéreas T2R são ativadas por quinolonas bacterianas, bem como acil-homosserina lactonas [267] segregadas por bactérias gram-negativas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* [268]. Estudos de ligação demonstraram associações entre a genética dos receptores gustativos e a RSC [269]. Sabe-se que o epitélio mucoso e o glandular secretam uma grande variedade de moléculas de defesa do hospedeiro (como surfactante, lactoferrina, defensina) que matam ou neutralizam microorganismos. A interrupção dessa ação antimicrobiana pode levar ao risco de colonização ou infecção por microrganismos, o que pode estar associado à patogênese da inflamação crônica das vias aéreas. Os níveis basais são secretados no muco e a produção é aumentada com a estimulação da PRR. Algumas evidências sugerem que a diminuição da secreção de algumas moléculas de defesa do hospedeiro está associada à RSC [270]. Estudos sobre pólipo e tecido de controle mostram que a RSCcPN pode estar relacionado à diminuição dos níveis de expressão de PLUNC, possivelmente secundários à perda de glândulas, bem como ao aumento da expressão de surfactante-B e alfa-defensina [265, 267, 271, 272]. Os inibidores de protease regulam as proteases ambientais que podem comprometer a barreira e foram discutidos na seção anterior sobre alérgenos (5.2.2.4).

Células linfoides inatas

As células linfoides inatas (ILCs) são linfócitos negativos de linhagem e receptores de antígenos, incluindo células natural killer (NK) e pelo menos três subconjuntos de células distinguíveis (ILC1, ILC2, ILC3) [167] que produzem rapidamente citocinas (IFN- γ, IL-5, IL -13, IL-17A, IL-22) após a ativação [273]. Como tal, as ILCs podem atuar como defensores de primeira linha na barreira epitelial das vias aéreas. ILC1, ILC2 e ILC3 correspondem aos subconjuntos Th1, Th2 e Th17 das células T CD4 +, respectivamente [274]. O desenvolvimento de ILC2s, o melhor estudado dos subconjuntos de ILC, é controlado pelo fator de transcrição GATA-3 e produz IL-5 e IL-13 (275). Em resposta a estímulos ambientais locais rigidamente reguladas, as ILCs podem gerar características de outros subtipos, um processo conhecido como plasticidade [275]. As ILC2s podem mudar rapidamente para ILC1s produtoras de IFN-γ ou ILC3s produtoras de IL-17, dependendo das citocinas e quimiocinas produzidas pelas células apresentadoras de antígeno ou células epiteliais. Devido a gatilhos ainda desconhecidos, essa complexa rede de sinais pode ficar desregulada [275]. Vários precursores distintos da ILC (ILCP) com panILC (dando origem a todas as ILCs) ou potenciais restritos a subconjuntos foram descritos [273]. Ainda não está claro como e onde esses diferentes ILCPs dão origem a ILCs mais maduros residentes em tecidos. Recentemente, foi demonstrado que os sinais ambientais influenciam epigeneticamente as vias de diferenciação da ILC canônica, gerando substancial plasticidade funcional [273]. Embora exista uma plasticidade intergrupos significante, cada grupo da CPI parece ter um papel fisiológico e perfil de citocinas distintos, descritos como inflamação do tipo 1, 2 e 3, respectivamente [276]. As células ILC1 respondem a vírus e bactérias intracelulares, promovendo uma resposta linfocitária Th1 e liberando várias citocinas, incluindo o IFN-γ, que é considerada a citocina canônica do Tipo 1. As células ILC2 têm como alvo os parasitas, auxiliam no reparo tecidual e também mediam alergias. Eles promovem respostas do tipo 2 e estão associados às citocinas não-básicas do tipo 2 IL-4, IL-5 e IL-13. As células ILC3 têm como alvo organismos extracelulares, promovem respostas Th17 e liberam IL-17 e IL-22, citocinas canônicas do Tipo 3 [277, 278]. As células ILC2 são as mais bem estudadas na RSC, desempenhando um papel significativo na RSCcPN eosinofílica e, possivelmente, toda a RSC que exibe inflamação do tipo 2. As ILC2s são provavelmente uma fonte importante de citocinas do tipo 2 que impulsionam a inflamação dos tecidos. Por outro lado, enquanto as citocinas canônicas do Tipo 1 e do Tipo 3 estão claramente presentes no tecido de alguns pacientes com RSC, a importância e a contribuição das células ILC1 e ILC3 para esse processo não são claras. Do ponto de vista da sinalização epitelial para ILCs na RSC, as principais citocinas epiteliais a montante identificadas até agora incluem IL-25 (279-281), IL-33 [279-281] e linfopoietina estromal tímica (TSLP) [127, 279, 280, 282-284]. Eles ativam células ILC2, bem como outros tipos de células, que é a resposta fisiológica aos parasitas.

Um conhecimento mais abrangente dos mecanismos moleculares que regulam o desenvolvimento da ILC e as funções efetoras pode permitir uma melhor compreensão de seu papel na RSC.

Neutrófilos

Os neutrófilos, também conhecidos como leucócitos polimorfonucleares, são os leucócitos mais abundantes no sangue e são importantes no início da fagocitose e na morte de micróbios da mucosa extracelular [274]. O recrutamento de neutrófilos é impulsionado em grande parte pela estimulação microbiana (via receptores de reconhecimento de padrões) ou sinais de danos nos tecidos e liberação epitelial de IL-8 [285]. Em resposta à infecção bacteriana ou fúngica, a produção de neutrófilos a partir da medula óssea aumenta, levando rapidamente a seus níveis aumentados no sangue [274]. Os neutrófilos normalmente vivem por apenas 1-2 dias, expressando receptores para produtos de ativação do complemento e para anticorpos que revestem micróbios [274]. Esses receptores aumentam a capacidade dos neutrófilos de matar micróbios ingeridos. O papel do neutrófilo na fisiopatologia da RSC permanece incerto, mas são encontrados em todos ou quase todos os casos, com os níveis mais altos de tecido observados em pacientes com FC [286]. Para outras formas de RSC, as diferenças parecem depender da etnia, bem como da presença ou ausência de pólipos nasais. Nos caucasianos, a infiltração neutrofílica pode ser demonstrada na RSC, com níveis ligeiramente mais baixos observados na RSCsPN do que na RSCcPN. No entanto, em geral, o grau de infiltrado neutrofílico é comparável entre RSCsPN e RSCcPN em oposição ao infiltrado eosinofílico, que é significantemente menor no RSCsPN. Como corolário, foi sugerido que o RSCsPN é mais distintamente um processo neutrofílico, enquanto o RSCcPN é mais eosinofílico, com base no grau relativo de infiltração de processos [286]. Na subpopulação de pacientes com RSCcPN com infiltração eosinofílica relativamente baixa, foi sugerido que os neutrófilos podem ser o principal fator patológico da doença, análogo à asma 'neutrofílica' [287]. Em estudos de pólipos de pacientes chineses, embora tanto a infiltração neutrofílica quanto eosinofílica estarem diminuídas em comparação com pólipos em pacientes de raça branca, o grau de redução da eosinofilia é muito mais pronunciado, o que sugere estes pólipos são relativamente neutrofílicos [288, 289]. O perfil imunológico da RSCsPN asiática demonstrou forte inflamação do tipo 2 e 3 com marcadores dominantes relacionados aos neutrófilos, os quais foram associados à extensão da doença [290]. Os neutrófilos são impulsionados mais fortemente pelas citocinas do tipo 3 e seus infiltrados geralmente coexistem com os eosinófilos do tipo 2, sugerindo a possibilidade de que essa neutrofilia tecidual possa refletir uma resposta fisiológica sobreposta à microbiota em pacientes com RSC [286, 290-292]. Clinicamente, isso pode explicar algum grau de resistência ao corticosteroide observado em algumas formas de RSC [293].

O papel dos neutrófilos na patogênese da RSC é incerto, mas essas células são capazes de degranular com danos nos tecidos, incluindo alguma perda da integridade da barreira. Além disso, semelhante aos macrófagos [286, 291], os neutrófilos podem se diferenciar do tipo fagocítico N1 para a forma N2 de neutrófilos, na presença de citocinas do tipo 2. Entre outros fatores, os neutrófilos N2 liberam oncostatina M (OSM), importante no reparo epitelial e na homeostase [291, 293, 294]. Acredita-se que o OSM esteja operando nos estágios iniciais do reparo epitelial, mas quantidades excessivas ou sinais de acompanhamento diminuídos foram associados à regeneração defeituosa da barreira [292, 295], ajudando a impulsionar a RSC do tipo 2 [293].

Monócitos

Os monócitos são menos abundantes no sangue que os neutrófilos e também ingerem micróbios no sangue e nos tecidos [274]. Durante a inflamação, os monócitos extravasam para o tecido e se diferenciam em macrófagos, que podem sobreviver por muito tempo, até anos [274]. Os macrófagos existem em todos os tecidos conjuntivos e órgãos do corpo, tendo diversos papéis que incluem a remoção de partículas, resposta primária a patógenos, homeostase tecidual, coordenação da resposta imune adaptativa, inflamação e reparo de tecidos [296]. Existem dois tipos de macrófagos ativados, M1 e M2. Os macrófagos M1 são o fenótipo dominante observado nos estágios iniciais da inflamação, e a ativação é dirigida por citocinas do tipo 1 que desencadeiam uma resposta pró-inflamatória necessária para matar patógenos intracelulares. A via alternativa é dirigida pelas citocinas do tipo 2 no meio local, o que leva à ativação dos macrófagos M2; esse processo é importante na defesa contra helmintos, na imunidade humoral e no reparo tecidual. A conversão para o status M2 pode ser importante na RSCcPN tipo 2 e CCL23 pode ser a quimiocina chave para o recrutamento de macrófagos no pólipo, que depois se converte em M2 no meio de citocina tipo 2 [297]. Esses macrófagos M2 parecem ter uma capacidade prejudicada de fagocitose e também secretam altos níveis de CCL18, uma citocina conhecida por ser quimiotática para células dendríticas, células T imaturas e células Th2 - as quais podem contribuir para a patogênese da RSCcPN [298]. Os macrófagos M2 também são importantes fontes de fator XIII-A em pacientes caucasianos com RSCcPN, o que induz a deposição excessiva de fibrina e edema secundário do tecido nos pólipos nasais [299-302]. Em relação à RSCsPN, os macrófagos não foram extensivamente estudados, mas são frequentemente elevados, presumivelmente desempenham um papel central na inflamação da RSC tipo 1. Os macrófagos também podem recrutar ambos os eosinófilos e neutrófilos para o local da inflamação [299, 303, 304].

Basófilos

Os basófilos são granulócitos encontrados principalmente na circulação e sabem que têm um papel na doença alérgica e na imunidade contra parasitas. Eles foram implicados nas respostas do Tipo 2 em geral, possivelmente servindo como uma fonte inicial de polarização de condução de IL-4 na direção Th2 (veja abaixo) [167]. Eles são particularmente elevados em pólipos tolerantes à aspirina, em oposição aos pólipos DREA. Seu significado na RSCcPN permanece incerto.

Mastócitos

Os mastócitos estão presentes em todos os tecidos conjuntivos, especialmente nos epitélios, e adjacentes aos vasos sanguíneos com papel fisiológico na imunidade e na cicatrização de feridas

[305]. Eles podem ser ativados por produtos microbianos que ligam TLRs e por componentes do sistema complemento como parte da imunidade inata ou por um mecanismo dependente de anticorpo na imunidade adaptativa. Os grânulos de mastócitos contêm aminas vasoativas, como histamina, que causam vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar, além de enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos, quimiocinas e citocinas, que fornecem defesa contra helmintos, outros patógenos e venenos de animais e que também são responsáveis para sintomas alérgicos de início precoce através da reação cruzada de IgE induzida por antígeno [305]. No geral, os efeitos a jusante desse processo incluem edema tecidual, degradação da MEC e integridade da barreira diminuída. Na RSC, o interesse tem um papel está centrado nos mastócitos na polipose nasal, em parte como resultado do potencial de induzir, aumentar e manter a inflamação eosinofílica por processos dependentes de IgE e independentes de IgE [306]. Especificamente, a troca local da classe IgE direcionada novamente a aeroalérgenos comuns pode mediar a ativação de mastócitos e contribuir para a subsequente inflamação eosinofílica no RSCcPN, mas mecanismos de ativação não IgE mediados como CD30L também podem desempenhar um papel [307]. Os mastócitos, juntamente com as plaquetas (ver abaixo), podem ser fontes de leucotrienos pró-inflamatórios (cysLTs) e prostaglandinas (PGD2) na RSCcPN e DREA [308, 309]. Os mastócitos na RSCcPN estão localizados próximo ao tecido glandular dos pólipos, mas a clínica e o significado não são claros [310-312]. Ensaios clínicos recentes usando anti-IgE para RSCcPN também demonstraram eficácia independente da alergia sistêmica, o que sugere a importância potencial do mastócito em pelo menos um subtipo de pacientes com RSCcPN com produção local de IgE [313]. No geral, porém, a importância relativa dos mastócitos versus outros tipos de células na patogênese do RSCcPN permanece incerta [314].

Eosinófilos

Os eosinófilos têm um papel significativo no reparo tecidual e na defesa imunológica, principalmente contra helmintos [274]. Os eosinófilos também são um tipo de célula importante na asma, RA e RSC; e a RSC já foi considerada por muitos como uma doença puramente eosinofílica. Acredita-se que o dano eosinofílico da mucosa nasossinusal seja o mecanismo fisiopatológico central da RSC e a marca do distúrbio [315, 316]. Sempre ficou claro, no entanto, que existiam formas não eosinofílicas e alguns casos de RSC demonstraram eosinofilia relativamente mínima, com predominância de afluxo de outros tipos de células [317]. Notavelmente, a separação das amostras de tecido RSC em RSCsPN e RSCcPN demonstrou que a eosinofilia tecidual era muito maior em média nos pólipos [318, 319]. Essa associação próxima, independente da atopia, sugeriu que os eosinófilos podem ser críticos para a formação de pólipos, mas a relação entre RSCcPN e eosinofilia da mucosa não é mantida em pólipos asiáticos ou em uma minoria demonstrável de pólipos ocidentais / caucasianos [320, 321] em comparação com a maioria dos pólipos caucasianos [322]. Tomados em conjunto, estes estudos indicam que os eosinófilos não são absolutamente necessários para polipose nasal ou RSC para estar presente. Embora isso possa parecer diminuir a importância dessas células na RSC, estudos recentes demonstraram que a eosinofilia do tecido se correlaciona com um resultado relativamente ruim, independentemente da presença ou ausência de pólipos [323, 324]. Consequentemente, embora os eosinófilos não sejam essenciais para a existência da RSC, eles parecem ser um biomarcador de doença grave e recalcitrante e ainda podem ser a célula que medeia esse prognóstico relativamente ruim [325, 326]. Biomarcadores sistêmicos ou teciduais para RSC eosinofílica podem ter, portanto, um papel clínico significativo [327, 328].

O processo geral de recrutamento, ativação e sobrevivência de eosinófilos na RSC é impulsionado em grande parte por citocinas epiteliais, proteases exógenas, proteínas do complemento, eicosanoides, fator de células-tronco e citocinas tipo 2 [198, 284, 329-331]. As fontes celulares críticas a montante das citocinas tipo 2 na RSC eosinofílica incluem células ILC2 e Th2 [332]. Embora os efeitos patológicos da atividade dos eosinófilos na RSC não sejam claros, presumivelmente a degranulação causa edema tecidual, descamação epitelial e possivelmente alguma fibrose, como foi relatado na asma [333, 334]. Também se demonstrou que os eosinófilos exercem um efeito de defesa do hospedeiro contra bactérias em locais de dano à barreira através da formação de armadilhas extracelulares, que também podem ter efeitos negativos colaterais na integridade da barreira [335]. O mecanismo para a degranulação de eosinófilos na RSC não é claro, mas dados de outros tecidos sugerem que a reação cruzada de receptores para IgA é um gatilho importante [336]. Altos níveis de IgA foram identificados nos pólipos nasais, o que sugere que essa imunoglobulina pode desempenhar um papel fundamental in vivo [337, 338]. A associação de eosinofilia com doença refratária torna essa célula um alvo potencialmente importante na RSC. Os eosinófilos são responsivos aos corticosteroides, o que provavelmente explica pelo menos alguns dos efeitos terapêuticos dos glicocorticoides na RSC [339]. Um estudo duplo-cego com corticosteroides orais demonstrou eficácia clínica e reduziu a IL-5 e a proteína catiônica eosinofílica nas secreções nasais [340]. Infelizmente, os corticosteroides sistêmicos têm amplos efeitos teciduais, resultando em morbidade significante. Uma abordagem mais direcionada foi sugerida por artigos recentes que identificaram características específicas dos eosinófilos ativados, variações que poderiam ser direcionadas para reduzir a eosinofilia tecidual [328]. Esse conceito foi utilizado em ensaios clínicos precoces usando anti-IL-5 e em RSCcPN, com evidências de redução da eosinofilia do pólipo e eficácia clínica[341]. Embora a maioria da RSCcPN nos países ocidentais demonstrem um perfil de citocina tipo 2 com eosinofilia do pólipo [342-344], apenas cerca da metade demonstrou encolhimento significativo do pólipo com terapia com anticorpo monoclonal anti-IL-5 (341). Além disso, um estudo recente utilizando o medicamento anti-eosinófilo oral, dexpamipexol, demonstrou uma redução> 90% nos eosinófilos sanguíneos e pólipos em pacientes com RSCcPN sem melhora significante nos sintomas ou na redução dos pólipos [345]. Esses resultados sugerem que, apesar de ser um marcador preditivo da gravidade da doença, os eosinófilos podem ser responsáveis por apenas uma porção da fisiopatologia da RSC tipo 2.

Células natural killer

As células natural killer (NK) são um tipo de linfócito citotóxico crítico para o sistema imunológico inato. As células NK reconhecem as células infectadas e estressadas e respondem matando essas células e secretando a citocina ativadora de macrófagos IFN- γ [274]. As células NK não expressam imunoglobulinas ou receptores de células T, ou receptores de antígeno dos linfócitos B e T. Na ativação por células infectadas por vírus, as células NK esvaziam seus grânulos citoplasmáticos [274]. As proteínas granulares entram nas células infectadas e induzem apoptose. Kim et al. fizeram citometria de fluxo realizada em células mononucleares periféricas de 18 RSC e 19 controles e detectaram que, em comparação com os controles, a capacidade prejudicada das células NK de degranular e produzir citocinas como IFN- γ e TNF- α estava associada a RSCcPN, asma concomitante e eosinofilia do sangue periférico [346]. O grupo de estudo também mostrou que, em comparação com controles saudáveis, a apoptose de eosinófilos mediada por células NK diminuiu significantemente em pacientes com RSC [347]. Smith et al. realizaram citometria de fluxo em células mononucleares do sangue periférico e em amostras de pólipo / mucosa de oito RSCsPN, oito RSCcPN e oito controles, e detectaram que, em comparação com controles, marcadores nasossinusais de citotoxicidade, granzima B e perforina, células T CD8 +, mas não os Células NK, diminuíram no grupo RSCsPN p [331]. As células T natural killers invariantes (iNKT) e as células T invariantes associadas à mucosa (MAIT) expressam receptores de células T de diversidade muito limitada [327]. As células iNKT e MAIT reconhecem antígenos apresentados pelas moléculas monomórficas CD1d e MR1 do tipo MHC classe 1, respectivamente. As células iNKT e MAIT foram identificadas na pele e nas vias aéreas e podem produzir rapidamente citocinas após a ativação [327]. LuukkAINHn et al. estimularam com o vírus H3N2 uma co-cultura de células mononucleares do sangue periférico e epitélio nasal, diferenciado de células-tronco / progenitoras, e detectaram a rápida ativação de monócitos, células NK e células T inatas (células MAIT e γδ). modelos e possivelmente possibilitando o desenvolvimento de terapias imunomoduladoras direcionadas [328]. Em conjunto, a imunidade inata é crucial para manter a homeostase nasossinusal e, provavelmente, a homeostase interrompida entre a microbiota e o sistema imunológico inato do hospedeiro é um evento importante na RSC.

Plaquetas

As plaquetas são fragmentos citoplasmáticos que atuam principalmente na hemostasia. Além disso, uma vez que são rapidamente implantados nos locais de lesão, eles podem potencialmente modular processos inflamatórios interagindo com células efetoras e mediadores secretores [274]. As plaquetas são ativadas e uma importante fonte de leucotrienos pró- inflamatórios (cysLTs) e prostaglandinas (PGD2) na RSCcPN e, em particular, na DREA[348]. Com base nas micropartículas liberadas, que podem indicar sinais de lesão ou doença celular, plaquetas, mastócitos e basófilos foram mais altamente ativados em pacientes com DREA do que em pacientes com RSC. No entanto, no geral ainda não está claro se a ativação plaquetária desempenha um papel direto no desenvolvimento das reações induzidas pela aspirina.

5.2.2.3.2 Mecanismos de imunidade adaptativa

A separação das respostas imunes inata e adaptativa em compartimentos distintos é artificial; in vivo, esses dois braços da resposta imune são de apoio mútuo e as distinções foram obscurecidas. No entanto, a separação é útil para explicações mecanicistas e temporais da defesa imune através das barreiras da mucosa. Especificamente, se a penetração das defesas mecânicas e inatas for suficientemente forte, uma resposta imune adaptativa será iniciada e mantida; a resposta geral será especializada para abordar tanto a natureza específica quanto a força do insulto. A interferência de citocinas entre células epiteliais (CEs), linfócitos inatos (ILCs) e células dendríticas (CDs) desempenha um papel fundamental na correspondência da resposta adaptativa apropriada a estímulos estranhos. Na saúde, isso mantém a homeostase da mucosa com 1) tolerância a possíveis alérgenos e comensais e 2) defesa contra patógenos sem o desenvolvimento de inflamação crônica. A imunidade adaptativa é tipicamente dividida em uma resposta de células T e uma resposta de células B, e estas serão discutidas à medida que se relacionam com a RSC.

Apresentação do antígeno, células dendríticas e ativação das células T

O início das respostas das células T requer que as células T imaturas reconheçam os antígenos apresentados pelas células dendríticas em condições que requerem múltiplos receptores e moléculas coestimuladoras. A apresentação do antígeno é uma fase de transição da resposta inata para a adaptativa e é mediada principalmente pelas CDs [274]. As CDs podem ativar a imunidade inata e adaptativa através da captura de antígenos, pré-instalação de antígenos em células T imaturas e secreção de mediadores inflamatórios solúveis. As CDs são influenciadas pela resposta coletiva de citocinas de CEs e ILCs, e acredita-se que isso seja crucial na formação da diferenciação de células T [277]. As células dendríticas plasmocitoides estão diminuídas em pacientes com um perfil tipo 2 mais grave, sugerindo um papel importante do meio das citocinas em sua resposta funcional ou que a célula dendrítica plasmocitoide pode mitigar o processo inflamado encontrado no tecido polipoide [349, 350]. Zheng et al. mostraram expressões aumentadas de IL-17RB e ST2 em CDs mieloides associadas ao aumento da inflamação local do tipo 2 no pólipo [351]. Shi et al. detectaram subconjuntos distintos de CDs lesionais na RSCcPN eosinofílico e não-sinofílico, que poderiam iniciar as células Th2 e as células Th1 / Th17, respectivamente, nesses endótipos [352]. Lin et al. investigaram o status funcional das células dendríticas (CDs) no pólipo / mucosa de 30 pacientes com RSCcPN e 10 controles e detectaram a infiltração de CDs no PN, com a maioria sendo CDs maduras, e essas CDs são capazes de interagir com as células T via CD40 Fator coestimulador / CD40L [353]. A apresentação do antígeno é regulada por moléculas coestimuladoras. A morte celular programada-1 (PD-1) é um regulador negativo das respostas das células T [354]. Kortekaas Krohn et al. mediram a expressão de mo-

léculas da via PD-1 por RT-qPCR no tecido de 21 pacientes com RSCcPN e 21 indivíduos controle e detectaram maior expressão de PD-1 na RSCcPN em comparação com os controles independentemente do status atópico [354]. De acordo com este, altos níveis de PD-L1 foram associados ao RSCcPN eosinofílico asiático em comparação aos controles [355]. No entanto, no geral, neste momento, existem apenas evidências limitadas para apoiar a hipótese de que defeitos na apresentação do antígeno são significativos na patogênese da RSC.

Células T

As células T têm múltiplos papéis na defesa imunológica, incluindo a defesa contra infecções intracelulares e extracelulares [274]. As células T ativam e recrutam células efetoras, incluindo fagócitos, matam células infectadas e fornecem ajuda para as células B na produção de imunoglobulinas. As células T de memória são ativas como uma forma durável de atividade inata em superfícies de barreira, como a mucosa sinusal.

Um papel importante das células T auxiliares CD4 + é enviar sinais para outros tipos de células imunes, incluindo células T citotóxicas CD8 + [274, 356]. A perda da função das células T auxiliares deixa o corpo vulnerável a uma ampla gama de infecções, como foram detectadas na infecção não tratada pelo HIV [274]. As células T CD4 + podem se diferenciar em diferentes subconjuntos de células efetoras que produzem conjuntos distintos de citocinas que auxiliam na defesa contra vários tipos de infecções microbianas nos tecidos, e um quarto subconjunto que ativa as células B nos órgãos linfoides secundários: Th1, Th2, Th17 e célula T auxiliar folicular [274]. Um quinto subconjunto T são células T reguladoras (Treg) que ajudam a desativar o processo. As células CD4 + ativadas produzem uma mistura das citocinas características [274]. O subconjunto Th1 é induzido, com a ajuda de ILC1s, por micróbios que são ingeridos por fagócitos (principalmente macrófagos)[356]. As células Th1 estimulam a morte mediada por fagócitos de micróbios ingeridos através da secreção de interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral - α e - β (TNF- α e TNF- β), levando à ativação de macrófagos e melhor apresentação de antígenos, recrutamento de células B e mudança de classe para produção de subclasses de IgG e inflamação local do tecido e ativação de neutrófilos [356, 357]. As células Th2 são induzidas por infecções parasitárias por parasitas e promovem a destruição mediada por IgE, mastócitos e eosinófilos desses parasitas com a ajuda das células ILC2 [274, 358]. As células Th2 secretam as citocinas tipo 2 IL-4, IL-5 e IL-13, que têm importantes efeitos protetores que incluem mecanismos efetores de eosinófilos, mudança de classe de imunoglobulina para IgE e IgG4 e produção de muco [359]. As citocinas do tipo 2 também estimulam a via alternativa de ativação de macrófagos e fecham a via clássica mencionada acima. Isso encerra reações prolongadas e potencialmente prejudiciais. Macrófagos M2 alternativos secretam fatores de crescimento que atuam nos fibroblastos para aumentar a síntese de colágeno e induzir fibrose, promovendo o reparo tecidual. As células Th17 se desenvolvem em resposta a infecções bacterianas e fúngicas extracelulares e induzem reações inflamatórias que destroem esses organismos. Th17 estimula o recrutamento de neutrófilos e monócitos e a produção de defensinas via secreção de IL17A, IL-17F e IL-22.

As células T CD4 + diferenciam e adquirem funções distintas para combater patógenos específicos, mas também podem adaptar suas funções em resposta a mudanças nas circunstâncias [358, 360]. Embora essa plasticidade fenotípica possa ser potencialmente prejudicial, levando à doenças, a flexibilidade das células T também fornece benefícios importantes que levaram à sua preservação evolutiva [360]. Estudos da resposta de células T humanas a micróbios avançaram nossa compreensão da heterogeneidade funcional das células CD4 +, em particular com a descoberta de um subconjunto Th1 distinto envolvido na resposta a micobactérias e a caracterização de dois tipos de células Th17 específicas para bactérias extracelulares ou fungos [356].

Na RSC, as vias adaptativas protetoras dão errado, geralmente com uma resposta excessiva e prolongada [361]. Em apoio a isso, o número de células T reguladoras (Treg) geralmente é reduzido na RSC e isso tem sido interpretado como atividade diminuída de Treg relacionada à cronicidade [362]. Para os outros subconjuntos de Th, no entanto, números elevados foram associados a RSC [363]. Um número elevado de células Th2 e eosinófilos foi relatado com a RSCcPN ocidental, enquanto o aumento de Th1 / Th17 e neutrofilia estão associados aos pólipos asiáticos de RSCcPN e FC [343, 344, 363]. Existem evidências emergentes que sugerem que a prevalência da RSC tipo 2 está aumentando na Ásia [322]. Os fatores etiológicos subjacentes a essa mudança são desconhecidos e provavelmente complexos. No entanto, a velocidade do processo sugere mudanças nas exposições ambientais com variação epigenética secundária como causa raiz. É importante ressaltar que um aumento geral das doenças Th2 foi observado nos países ocidentais a partir do início do século XX, e as mudanças na Ásia parecem estar se manifestando nas áreas que adotam um estilo de vida mais ocidental. Um estudo mais aprofundado dessas mudanças em tempo real na RSC asiática pode ser útil na identificação dos principais determinantes ambientais que, com evasão, podem levar a uma redução na incidência da RSC.

As células T CD4 + que expressam Foxp3 e com atividade imunossupressora são conhecidas como Tregs CD4 + [274]. Os Tregs se desenvolvem no timo ou tecidos periféricos no reconhecimento de auto-antígenos e suprimem a ativação de linfócitos potencialmente prejudiciais específicos para esses auto-antígenos. Eles também são essenciais para manter a tolerância e a homeostase imune [364-369]. Como mencionado acima, Tregs parecem estar reduzidos na RSC e autoanticorpos foram relatados. Estudos mostram que vários subconjuntos de Th podem ser ativados no mesmo paciente com RSC, que as citocinas produzidas podem suprimir ou aumentar os outros subconjuntos, e isso pode fazer parte da resposta imunológica normal ou afetar o desenvolvimento ou a apresentação clínica da RSC ou afetar curso de tratamento [342,370].

As células CD8 + ativadas pelo antígeno e outros sinais se diferenciam em células T citotóxicas (CTC, célula T-killer) que são capazes de matar células infectadas (particularmente com vírus) que expressam o antígeno [274]. As CTCs também matam células

malignas e outras células danificadas [274]. As células T de memória recirculam dos tecidos para o sangue periférico. Como mencionado acima, os níveis de células T são mais altos na RSC, mas a proporção de células T CD8 + / CD4 + também é mais alta, indicando um aprimoramento particular da população de células T citotóxicas [371, 372]. Qualquer papel específico das células T citotóxicas na patogênese da RSC, no entanto, permanece incerto [372].

As moléculas de adesão celular localizadas na superfície celular estão envolvidas na ligação com outras células ou com a matriz extracelular. Moléculas de adesão em leucócitos, fibroblastos e endotélio vascular, permitindo extravasamento de leucócitos de vasos e migração para locais de inflamação [373]. O aumento da expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) nos eosinófilos ativados está associado ao extravasamento de eosinófilos e à infiltração no tecido do PN, e parece iniciar também a remodelação da mucosa do PN [374]. A expressão de fibroblastos da molécula de adesão celular vascular (VCAM) atraiu eosinófilos e mastócitos, contribuindo para a distorção de citocinas tipo 2, enquanto o ICAM atrai neutrófilos e, em menor grau, eosinófilos[375]. A expressão de VCAM foi mais baixa nos controles, mais alta na RSCsPN e mais alta na RSCcPN, enquanto a expressão do ICAM foi elevada nos dois subtipos de RSC [375]. O ligante L-selectina, endereçador periférico dos linfonodos (PNAd), foi induzido preferencialmente na vasculatura nasal da RSC eosinofílica, facilitando o recrutamento de tecidos a partir do sangue [376]. Não está claro se defeitos primários em marcadores de adesão celular em particular ou recrutamento de efetores em geral desempenham um papel-chave na patogênese da RSC. Especificamente, os achados acima podem ser simplesmente o efeito secundário previsto da inflamação do tecido presente na mucosa sinusal do paciente com RSC. Independentemente disso, isso pode levar a tratamentos inovadores através da limitação do fluxo de eosinófilos e neutrófilos nos tecidos sinusais.

A imunidade humoral é o tipo de defesa do hospedeiro mediada por anticorpos, que são produzidos e secretados pelas células B e células plasmáticas, funcionando tanto na circulação quanto nos tecidos periféricos, como a mucosa nasossinusal [274]. Os anticorpos usam suas regiões de ligação ao antígeno (Fab) para ligar e bloquear os efeitos nocivos dos micróbios e toxinas. A troca de isotipo de cadeia pesada (classe) e a maturação por afinidade aumentam as funções protetoras dos anticorpos [274]. As principais funções dos anticorpos são bloquear ou neutralizar a infectividade dos micróbios, revestir os micróbios e promover sua ingestão pelas células NK, ativar as reações mediadas por mastócitos (IgE) e eosinófilos contra parasitas helmínticos e ativar o sistema de complemento. A secreção fisiologicamente tônica da IgA secretora funciona em conjunto com outros fatores de proteção inatos e fluxo mucociliar para limitar a colonização da mucosa sem inflamação que danifique os tecidos [377]. Essa IgA é de baixa afinidade e gerada por um processo independente de células T por células B extrafoliculares. No caso de uma ruptura ativa da mucosa respiratória, a secreção de IgA de maior afinidade pode aumentar e, em combinação com a ajuda da IgG, ocorre uma resposta inflamatória robusta [378]. São imunoglobulinas T dependentes de alta afinidade, produzidas por células B foliculares e células plasmáticas. A IgG é o anticorpo circulante mais comum, com quatro subclasses (IgG1-4) e meia-vida de 7-21 dias. A IgG possui várias funções efetoras: neutraliza micróbios e toxinas; opsoniza antígenos; ativa a via clássica do sistema complemento; é responsável pelos eventos citotóxicos da célula NK e inibição de realimentação de células B [274]. IgD é um isotipo de anticorpo enigmático mais conhecido quando co-expresso com IgM em células B imaturas. A mudança de classe para IgE é regulada pelas citocinas do tipo 2 e essa imunoglobulina desempenha vários papéis fisiológicos importantes que incluem apresentação de antígenos, aumento da sobrevivência de mastócitos, homeostase da mucosa e defesa contra vírus, bactérias, fungos e parasitas [312, 348, 379-383]. As porções Fc de IgE e IgA são frequentemente montadas em mastócitos e eosinófilos, respectivamente [274]. As porções seletivas de antígeno podem se ligar aos parasitas, inibindo estericamente sua capacidade de invadir e também levando à degranulação, que pode desencadear inflamação e algum grau de dano tecidual.

As células B e imunoglobulinas têm sido implicadas na RSC e os defeitos de anticorpos são as imunodeficiências mais comuns, geralmente associadas à RSCsPN [384]. A baixa proteção da imunoglobulina pode levar à infecção sinusal aguda recorrente e, finalmente, à RSCsPN [385]. A maioria dos casos de RSCsPN não apresenta déficit de imunoglobulina e, de fato, um subconjunto de pacientes com RSCsPN apresenta altos níveis de IgD nos tecidos, embora qualquer papel na patogênese permaneça incerto.

A ativação de células B com produção excessiva de anticorpos locais é mais comumente associada a RSCcPN [369-371, 386]. Verificou-se que o pólipo de pacientes com RSCcPN contém altos níveis de células B, células plasmáticas, folículos que se assemelham a centros germinais e altos níveis de IgA, IgM, IgG e IgE que indicam produção local de imunoglobulinas [337, 369-372, 387, 388]. A produção de anticorpos na RSCcPN é impulsionada em parte por níveis elevados da citocina BAFF (fator de ativação das células B) no tecido do pólipo nasal [389]. Além da proliferação de células B, o BAFF também tem sido associado à mudança de classe de isotipo para IgE e IgA, bem como ao desenvolvimento de imunoglobulinas autoimunes. Tan et al. foram os primeiros a demonstrar isso, com autoanticorpos anti-dsDNA IgG e IgA em níveis aumentados nos pólipos nasais em comparação com os controles, sugerindo um papel para a autoimunidade nos pacientes com RSCcPN mais gravemente afetados [344]. Um alvo específico parece ser a auto-proteína BP180, que é uma proteína-chave de ancoragem na pele e na mucosa nasal. Os anticorpos anti-BP180 foram elevados em pacientes com RSCcPN, sugerindo direcionamento autoimune da barreira epitelial [343].

A IgE local tem sido o anticorpo mais comumente implicado na fisiopatologia da RSCcPN. Demonstrou-se que níveis elevados de IgE nos pólipos nasais são independentes da atopia sistêmica, conduzida por BAFF com troca de classe local, predizem um prognóstico ruim e se correlacionam com a presença de IgE contra toxinas superantigênicas estafilocócicas. Essas toxinas têm a capacidade de atuar como superantígenos das células B e T nos pólipos nasais, propiciando uma resposta policlonal de IgE [390]. Estudos demonstraram que a IgE nos pólipos nasais é policlonal

e pode desencadear a degranulação dos mastócitos, sugerindo um papel significativo da IgE na fisiopatologia desse subconjunto de pacientes com RSCcPN [391]. O potencial terapêutico do anti-IgE para a polipose nasal também foi recentemente demonstrado em pacientes com RSCcPN [313, 384].

Semelhante à IgE, a IgG4 é um subtipo IgG menor cuja produção também é regulada pelas citocinas do Tipo 2 (IL-4 e IL-13). A expressão local de IgG4 é alta em RSC eosinofílica, com ILC2, células plasmáticas, células B e células T CD8 + ativadas [362, 363]. O sistema complemento é uma coleção de proteínas circulantes e da membrana celular que desempenham papéis importantes na defesa do hospedeiro contra micróbios e na lesão tecidual mediada por anticorpos [274]. O complemento auxilia a lise de micróbios mediada por anticorpos, mas pode resultar em lesão tecidual, particularmente em casos de autoimunidade. Nesse ponto, há apenas evidências fracas para apoiar um defeito do complemento associado à fisiopatologia da RSC [366-368]. A evidência para ativação excessiva do complemento na RSC é mais forte, sugerindo a importância de eventos mediados por anticorpos na fisiopatologia da RSC, possivelmente relacionados à autoimunidade [384].

5.2.2.3.3 Outros mecanismos inflamatórios

A remodelação é definida como restituição anormal de tecidos lesados e esses processos têm sido amplamente descritos em doenças das vias aéreas inferiores. Na RSC, a remodelação também ocorre e as alterações observadas incluem fibrose, espessamento da membrana basal (TMO), hiperplasia das células caliciformes, anormalidades da barreira epitelial e formação de pólipos, osteíte e angiogênese [392, 393]. Pensa-se que os padrões de remodelação se separam com base na presença ou ausência de pólipos, mas distinções claras têm sido difíceis de demonstrar claramente [394]. Esse achado ilustra as limitações dessa classificação e a RSC agora é vista como um distúrbio heterogêneo impulsionado por uma série de mecanismos ou endótipos inflamatórios. A hipótese de trabalho subjacente na doença das vias aéreas superiores é que a inflamação leva à remodelação com citocinas, mediadores, enzimas e outros fatores que determinam o padrão de remodelação. Essencialmente, a duração e o tipo de inflamação determinariam o resultado. A hipótese alternativa, de que a inflamação e o remodelamento são independentes, permanece viável, embora atualmente sem fundamento, pelo menos nas vias aéreas superiores [395].

Estudos tentaram associar citocinas e outros marcadores de tecido com alterações no remodelamento da RSC. A periostina tem sido sugerida como um marcador de TMO e fibrose [238]. O TMO também tem sido relacionado à duração da inflamação independente da presença de eosinofilia tecidual [393, 396]. O TGF-b tem sido mais intimamente ligado à fibrose, mas a IL-13 e a osteopontina também foram imputadas no TMO e na fibrose [395, 397-399]. A fibrose também pode ser secundária a trauma cirúrgico, confundindo a interpretação dos resultados.

As mudanças no remodelamento da barreira epitelial despertaram muito interesse desde a última publicação do EPOS. Conforme discutido em 5.2.2.3.1., a barreira epitelial parece estar enfraquecida em muitas formas de RSC, levando a um aumento da permeabilidade a materiais estranhos, sugerindo isso como um fator inicial na patogênese da RSC. Embora áreas específicas de fraqueza tenham sido identificadas (consulte a seção 5.2.2.43.1.), as causas subjacentes são incertas. Existe alguma evidência sugerindo fatores genéticos e epigenéticos, insultos ambientais em estágio inicial, incluindo um microbioma anormal ou lesão viral, e possivelmente defeitos de sinalização hormonal sistêmica, que podem servir como fatores permissivos na patogênese da RSC [218, 400]. Uma vez estabelecidas, as citocinas inflamatórias da RSC também desencadeiam aumento da permeabilidade da barreira, um efeito mais intimamente associado à inflamação do tipo 2, mas que provavelmente também ocorre em outros tipos [240, 243, 401, 402]. Nenhuma das alternativas acima seria considerada remodelamento, mas as células epiteliais sofrem renovação e reparo após lesão através de um processo que envolve a interação com fibroblastos, denominada transição epitelial para mesenquimal (EMT). Sob condições saudáveis, isso resulta na manutenção de uma barreira normal, mas em algumas formas de RSC, o processo é anormal, resultando em remodelamento epitelial em relação à acantose, acantólise e uma barreira muito infiltrada [400]. O processo EMT é conduzido por um conjunto de fatores, incluindo WNT, espécies reativas de oxigênio, proteases, HIF1, Epiregulina IL-13, Oncostatina M e IL-1 entre outros [207, 230, 373, 374, 377, 403]. Há alguma evidência de que as células-tronco no epitélio mantêm uma memória para o estado EMT de IM crônica em RSC grave tipo 2 [228]. Essa forma de remodelamento pode levar à falha da barreira com acesso ao antígeno acentuadamente aumentado, sugerindo a possibilidade de um mecanismo de avanço da alimentação, de modo que a falha na barreira leve a mais inflamação, acelerando os danos à barreira e, em seguida, acelerando a inflamação [404]. Esse conceito de barreira remodelada, imatura e com muito vazamento está mais intimamente associado à RSC do tipo 2 e pode ser responsável pela maior taxa de falha do tratamento usando a terapia convencional. Direcionar diretamente a barreira com falha pode ser necessário para limitar a recorrência [405]. A polipose nasal está associada a acentuado edema tecidual, diminuição do colágeno e degradação da matriz extracelular, possivelmente devido a desequilíbrios na atividade das metaloproteinases [406]. Anormalidades da cascata de coagulação também foram associadas à formação de pólipos, incluindo fator X, fator tecidual e trombina [407-409]. Estudos de suporte indicaram que uma matriz de fibrina reticulada é o componente principal dos pólipos. Foi proposto que essa matriz atraia fluido, respondendo pela massa do pólipo. O caminho começa com a inflamação, que resulta no vazamento de fibrinogênio, entre outras proteínas plasmáticas, da vasculatura para os tecidos, onde componentes da cascata de coagulação catalisam a formação de um 'coágulo' da matriz de fibrina. Em circunstâncias normais, o plasminogênio é ativado pelo t-PA (ativador do plasminogênio tecidual) para formar a plasmina, que degrada enzimaticamente a matriz da fibrina em dímeros. As citocinas do tipo 2 inibem a atividade do t-PA na presença de altos níveis de inflamação do tipo 2, a matriz será retida e aumentada [300]. Os níveis intrínsecos de t-PA variam no

tecido e são particularmente baixos nos seios etmoidais, uma possível explicação para esse local como a origem mais comumente observada de pólipos nasais. Também foi demonstrado que o fator de coagulação XIII-A induz a deposição excessiva de fibrina em pólipos nasais e os macrófagos M2 são a fonte provável [302]. Os eosinófilos também podem desempenhar um papel na deposição de fibrina em pacientes com DREA através da expressão de L-selectina [410]. Até o momento, a deposição de fibrina só foi demonstrada em pólipos de pacientes com inflamação do tipo 2. Estudos muito recentes indicaram que uma ampla redução nas vias fibrinolíticas via inibição da protease é responsável pelo acúmulo da matriz de fibrina na RSCcPN [411].

A angiogênese tecidual é um fenômeno complexo que resulta no crescimento de novos vasos sanguíneos a partir da microcirculação. Sabe-se que esse processo desempenha um papel crucial no crescimento tumoral, bem como em várias doenças benignas [412] e pode ser considerado um período de remodelamento na RSC. A angiogênese é regulada pela expressão do mRNA das células VEGF, VEGFR-1, Ang-1, Ang-2, Tie-2A, Tie-2B, SDF-1 α e SDF-1 β, sendo significantemente maior nos pacientes com RSCcPN comparado ao grupo controle [412]. LuukkAINHn et al. realizaram imuno-histoquímica e contaram a densidade dos vasos linfáticos da mucosa sinusal e do tecido pólipo de 120 indivíduos e detectaram que a densidade baixa, absoluta e relativa dos vasos e dos vasos linfáticos estava associada aos tecidos RSCcPN e pólipo antrocoanal (PAC) em comparação ao controle do concha nasal inferior [413]. Isso foi observado também na área inflamada. Maior densidade de vasos linfáticos parece associar-se à recorrência do pólipo [413]. Em contraste, Mostafa et al. detectaram uma alta densidade de vasos linfáticos na área de transição entre a mucosa sinusal e o pedículo dos PAC, em comparação ao grupo controle [414]. Em relação a outros fatores de crescimento, houve diferenças nas vias de EGF em pacientes com RSC e indivíduos normais, bem como nos RSCsPN e RSCcPN [415]. A expressão de MUC8 e MUC5B induzida por GF-1 é regulada pela ativação da via de sinalização ERK1 e p38 MAPK nas células epiteliais das vias aéreas humanas [416]. Os sistemas PDGF desempenham papéis importantes na patogênese do pólipo. O PDGF derivado de fibroblastos pode ser mais importante que o PDGF derivado de MNC no processo de desenvolvimento de pólipos [417].

A osteíte tem sido descrita na RSCcPN eosinofílica e resulta presumivelmente da infecção e produção de biofilme [418]. A sinalização pró-osteoblástica da BMP da mucosa pró-osteoblástica está fortemente e significantemente associada ao aumento da osteíte na RSCcPN [419, 420]. Existem diferenças fenotípicas na adesão e mineralização entre osteoblastos em pacientes com RSC em comparação com os controles [419]. Diferentes vias de sinalização estão envolvidas na osteíte na RSC e são ativadas pela via de sinalização TGF- β / Smad na RSCcPN versus a via de sinalização independente de TGF-β / Smad na RSCsPN [418, 420]. Em conjunto, caminhos estreitamente relacionados à inflamação da mucosa foram muito menos estudados que o sistema imunológico. É possível que eles tenham um papel na RSC e sejam dignos de uma investigação mais aprofundada. A função neural está intimamente relacionada à infecção [421] e ao sistema imunológico. A inovação disfuncional pode contribuir para a patogênese da RSCcPN e, em parte, explicar a perda olfativa. Wu et al. detectaram que a sinalização de orientação axonal e as proteínas da via do fator de crescimento neural são significantemente suprimidas na RSCcPN eosinofílico [422]. Níveis elevados de TRPV1 na asma e alergia podem ter uma função na RSCcPN [259]. A substância P foi liberada dos neurônios sensoriais e das células epiteliais nasais humanas / murinas dentro de 15 minutos da estimulação local do TLR7 [423], destacando um novo papel dos neuropeptídeos sensoriais como mediadores agudos e locais da inflamação causada por patógenos, iniciando rapidamente as defesas imunológicas inatas nas vias aéreas. A neurotrofina-3, um fator neurotrófico, foi associada a RSCcPN em comparação aos controles (424). A disfunção neuronal tem sido proposta como endótipo para rinite crônica, mas também é provável que essas vias mecanicistas também tenham um papel na RSC [425].

5.2.2.4 Conclusões e necessidades futuras

Uma grande variedade de agentes exógenos é inalada pelo nariz e interagem com a mucosa nasossinusal, um processo que começa no nascimento com uma rápida colonização por vírus, bactérias e fungos. Em indivíduos saudáveis, a mucosa serve como uma barreira relativa que limita e regula a interação ambiental com o sistema imunológico do hospedeiro, um processo que provavelmente é benéfico para o hospedeiro de várias maneiras, incluindo desenvolvimento de tolerância, geração de metabólitos importantes e inibição competitiva de patógenos [136]. Em pacientes saudáveis, quando a barreira é rompida, é gerada uma resposta imunológica fisiológica autolimitada específica, caracterizada por um repertório celular e de citocinas direcionado ao(s) patógeno(s). Embora a resposta in vivo seja muito mais complexa, no nível básico a imunidade do Tipo 1 tem como alvo vírus, parasitas do Tipo 2 e bactérias e fungos extra celulares do Tipo 3, resolvendo com a eliminação dos patógenos e a restauração da integridade da barreira. Nos casos de RSC, a hipótese de trabalho atual é que a penetração da barreira, possivelmente por um mecanismo alternativo, resulta em uma resposta inflamatória crônica que ainda utiliza as vias Tipo 1, 2 ou 3 isoladamente ou em combinações. As respostas imunes à RSC são: a) dinâmicas e heterogêneas, provavelmente exibindo plasticidade; b) não autolimitado (permanecendo ativo por meses a anos); c) não correspondem claramente aos agentes que incitam; e d) frequentemente associada a vários tipos de remodelamento de tecidos, presumivelmente ligados ao padrão de inflamação. Não há evidências neste momento de um patógeno dominante específico e, com base nas evidências limitadas atualmente disponíveis, a resposta imunológica é policlonal, visando antígenos derivados de múltiplos organismos, incluindo bactérias nasais [168, 172]. Em alguns casos graves e recorrentes de RSC, os auto antígenos também são direcionados, mas o desenvolvimento da autoimunidade é visto principalmente como um fenômeno secundário ao processo crônico [367].

Muitas perguntas permaneceram sem resposta, incluindo o mecanismo para iniciar a RSC, mas presumivelmente isso resulta de uma combinação de estressores ambientais, suscetibilidade ge-

nética e até estocástica, que promovem coletivamente a penetração da barreira. Embora a natureza, intensidade e sequência das exposições sejam provavelmente significantes no desencadeamento da RSC, as evidências que sustentam um papel para agentes ambientais específicos permanecem amplamente indiretas, pois não existe um modelo animal amplamente aceito de RSC. A variação genética do hospedeiro, particularmente governando o epitélio nasossinusal e a resposta imune, também desempenha um papel importante, mas dado que a idade de início da RSC é tipicamente na quinta década, os efeitos ambientais e epigenéticos provavelmente dominam do ponto de vista da causa. Relativamente poucos estudos genéticos de alta qualidade foram realizados até esse momento, mas usando a asma de início adulto como modelo, vários genes estão envolvidos, cada um conferindo um tamanho de efeito relativamente pequeno e com implicações funcionais para a barreira epitelial e a resposta imune [426]. A FC, com mutação no gene CFTR, é uma exceção notável, demonstrando uma forte associação da mutação homozigótica com a RSC na infância [427]. A presença da mutação heterozigótica da CFTR também está associada a um sinal de RSC, embora menor que a clínica, e geralmente se apresentando na idade adulta [428]. O fluxo mucociliar comprometido visto com mutações no gene CFTR é o que se presume que intensifica a exposição microbiana que conduz o processo [429]. A importância do CFTR na RSC na infância sugere que outros genes relacionados à barreira podem desempenhar um papel na iniciação da RSC.

A identidade dos antígenos que desencadeiam a RSC é outra área em que temos pouca informação. Os dados limitados disponíveis sugerem que as bactérias nasais comuns, incluindo *S. aureus*, são alvo do sistema imunológico do hospedeiro na RSCcPN [172]. Na RSFA, os fungos provavelmente também são direcionados. Bactérias e fungos nasais devem induzir uma resposta imune do Tipo 3, mas quase 90% dos pacientes com RSCcPN ocidental (e mais de 50% dos pacientes com RSCsPN cirúrgico) exibem um perfil de citocinas tipo 2 significativo, se não predominante. indicando que as interações entre hospedeiro e bactérias não são conduzidas apenas pelos mecanismos do tipo 3 [153, 342, 400, 430-434]. Embora a razão para a inclinação do tipo 2 seja muito incerta, sugere-se que algumas das hipóteses inter-relacionadas que foram usadas para explicar a atopia, incluindo a disbiose, também possam funcionar no RSC do tipo 2. Alternativamente, foi proposto que o S. aureus, por meio de mecanismos patobiológicos múltiplos, incluindo superantígenos, seja capaz de alterar a resposta imune na direção do Tipo 2 [170]. Algumas evidências também sugerem que proteases ambientais e antiproteases do hospedeiro interagem na superfície da mucosa, estabelecendo um limite para a penetração da barreira, além de distorcer a resposta imune na direção do Tipo 2 [196, 400, 435]. Uma via importante para a inclinação do tipo 2 pode incluir o gene ALOX15, pois a variação da perda de função protege contra a polipose nasal [436]. Esse gene codifica a enzima 15LO (15 lipoxigenase), que é regulada positivamente pela IL-13 e promove a expressão da eotaxina 3 pelas células epiteliais, presumivelmente direcionando a eosinofilia tecidual na RSCcPN [437]. Essa via também tem sido implicada no remodelamento epitelial e no estabelecimento de barreira com vazamento cronicamente imaturo [438]. Por fim, além da inclinação do tipo 2, os pacientes com inflamação grave do tipo 2 tendem a ser resistentes ao tratamento com uma alta taxa de recorrência. Em teoria, isso pode estar relacionado a alterações no remodelamento do epitélio que persistem apesar do tratamento [112, 400, 404].

O extenso período pré-mórbido, a complexidade das exposições ambientais e a falta de muitos sinais genéticos fortes diminuíram o entusiasmo atual por estudos sobre etiologia e patogênese da RSC. Além disso, as terapias voltadas para os agentes ambientais propostos não tiveram muito sucesso no gerenciamento de RSC. Como resultado, mudou-se o interesse em estudar as vias mecanicistas (endótipos) que resultam no próprio tecido da mucosa do seio, em oposição à busca por causas presumíveis. Essa mudança foi acelerada pela recente disponibilidade de agentes biológicos que têm como alvo moléculas operantes nessas vias. Em teoria, a intensidade e a natureza do endótipo devem desempenhar um papel fundamental na determinação do fenótipo observado, curso clínico, resposta à terapia, padrão de remodelamento no tecido e possivelmente a presença de doença pulmonar. O primeiro grande estudo que tentou definir os endótipos de RSC com dados teciduais usou uma análise de agrupamentos modificada de biomarcadores teciduais pré-selecionados, incluindo citocinas canônicas tipo 1, 2 e 3, marcadores neutrofílicos, IgE para superantígenos estafilocócicos, albumina, TGF-beta, IL-6 e IL-1b. Os resultados indicaram 10 endótipos, incluindo quatro que foram caracterizados como negativos para IL-5 e seis como positivos para IL-5. Desses seis, três foram considerados com alta IL-5 e tiveram a associação mais forte com asma e presença de pólipos [153, 166, 439]. Houve uma correlação entre a intensidade do Tipo 2 e a presença de asma e pólipos nasais, mas os dados sobre sintomas, história natural e terapia de resposta não estavam disponíveis. Uma segunda tentativa em larga escala de definir endótipos e padrões de tecidos foi baseada apenas nos padrões inflamatórios do Tipo 1, 2 e 3 [342]. As várias combinações possíveis dos três tipos de inflamação produz oito endótipos. Neste estudo, a perda do olfato foi associada à inflamação do tipo 2, como mostrado anteriormente. A presença de inflamação do tipo 1 foi protetora contra a dor facial, enquanto a presença de pus foi associada à inflamação do tipo 3. Esses dois esquemas de classificação são os primeiros passos para identificar os caminhos mecanísticos precisos, potencialmente relevantes e ativos em um paciente. A inflamação do tipo 2 é a melhor estudada na RSC, e é provável que existam subendótipos que variam além da simples intensidade da doença. No geral, as vias mecanicistas da inflamação do tipo 2 no tecido da RSC são mais propensas a refletir uma rede treliçada interconectada em oposição a uma progressão linear [404]. Como consequência, o mecanismo que resulta no fenótipo DREA pode ser um subendótipo distinto do Tipo 2 com atividade acentuada de prostaglandina / leucotrieno. Os pacientes com RSFA e SE-IgE + podem ser subendótipos mais intimamente ligados à produção local de IgE policlonal. Como corolário, é muito possível que esses subendótipos, se verificados, respondessem de maneira diferente aos vários produtos biológicos do Tipo 2

atualmente disponíveis. Por fim, ambos os esquemas de classificação de endótipos de RSC tinham um endótipo (> 10%) de pacientes cirúrgicos que não tinham marcadores inflamatórios medidos que eram significantemente maiores que os níveis de controle de fundo. Os escores de TC e sintomas foram, no entanto, semelhantes a outros endótipos [344]. Embora o mecanismo não esteja claro nesse grupo, os sintomas e o edema da mucosa no grupo parecem ser conduzidos por um mecanismo distinto das vias inflamatórias tradicionais associadas à RSC. A disfunção neuroimune envolvendo neuropeptídeos e canais iônicos, já proposta como um endótipo de rinite não alérgica, também pode ser operativa na RSC [425].

Embora muito tenha sido realizado desde o último documento do EPOS, ainda restam muitas questões sobre etiologia, patogênese e mecanismos inflamatórios relevantes. Os desafios futuros incluem uma melhor compreensão de: 1) os fatores etiológicos que impulsionam a RSC com um objetivo de prevenção; 2) os mecanismos inflamatórios fisiopatológicos e biomarcadores de endótipos relevantes, com o objetivo de direcionar a terapia; 3) os mecanismos moleculares da barreira e remodelamento tecidual que podem desempenhar um papel na persistência e recorrência.

5.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

5.3.1 Rinite alérgica e não alérgica

As doenças das vias aéreas superiores apresentam um padrão variável de sintomas comuns, como obstrução e secreção nasal, dificultando a diferenciação do diagnóstico epidemiológico da RSC da rinite alérgica (RA) e não alérgica (RNA), com base apenas em aspectos sintomáticos. Além disso, nem todos os pacientes que apresentam sintomas que atendem aos critérios da RSC apresentam evidências de doença se o diagnóstico for complementado com endoscopia nasal e tomografia computadorizada.

5.3.1.1 Rinite alérgica e não alérgica

A rinite alérgica (RA) é definida clinicamente como um distúrbio sintomático do nariz induzido após exposição ao alérgeno por uma inflamação IgE das membranas nasais. Os sintomas incluem rinorreia (anterior ou posterior), congestão nasal, prurido nasal e espirros. Não existe uma definição uniforme para estudos epidemiológicos. Diferentes definições foram usadas em questionários em estudos anteriores.

A rinite alérgica é uma doença muito prevalente [440-443].

Em um estudo holandês que utilizou o questionário GA2LEN, 29% da população apresentou rinite alérgica, com base na pergunta "Você tem alergias nasais, incluindo febre do feno?" e 16% de RSC com base nos critérios do EPOS. Neste estudo, o risco de RSC foi significantemente maior nos entrevistados com diagnóstico médico de RSC (OR 6,83), RA (OR 2,87), asma (OR 2,36), uma resposta adversa após tomar analgésicos (OR 2,34), erupção cutânea (OR 1,71) ou tabagismo ativo (OR 1,45).

Dados sobre a prevalência de rinite não alérgica são menos abundantes, com valores de 10 a 19% [444, 445].

Até onde sabemos, não existem estudos comparativos na literatura que avaliem a prevalência e a gravidade dos sintomas na RSC, RA e RNA.

5.3.1.2 Tomografia computadorizada na rinite alérgica versus RSC

Em um grupo de 216 pacientes com RSC, os pacientes com resultado positivo in vitro de alérgenos não apresentaram taxas gerais mais altas de inflamação do seio radiográfico (446). Além disso, em pacientes com rinite alérgica isolada, asma isolada ou ambas, no grupo com rinite alérgica e asma, 58% apresentaram algumas anormalidades na tomografia computadorizada em comparação com 74% dos pacientes com apenas asma, 67% apenas com rinite versus 20% no grupo controle em pacientes com asma um grupo de controle. No grupo com rinite alérgica, as TCs foram observadas significantemente mais frequentemente nos obstruídos (90%) do que nos espirradores (52%) [447]. Um padrão radiológico central da doença da mucosa pode estar associado à sensibilização por alérgenos inalantes. Esse grupo pode representar um subgrupo DACC de pacientes com etiologia principalmente alérgica (194) (ver também DACC). A prevalência de alergia na RSC pode variar de acordo com o fenótipo, com DACC e RSFA tendo uma associação mais forte que a RSCcPN e a RSCsPN (ver 5.1 e 8.1).

5.3.1.3 Diferenciando RA, RNA e RSC

A combinação de dados de diferentes estudos em uma tabela (Tabela 5.3.1.), embora incompleta, leva a uma imagem de uma sobreposição significante na sintomatologia quanto à prevalência e gravidade da sintomatologia.

Koskinen et al. [448] compararam a precisão diagnóstica dos sintomas, endoscopia e sinais de imagem de pacientes com RSCsPN e rinite alérgica e fizeram um modelo de previsão para RSCsPN. Também concluíram que existe uma sobreposição significante nos sintomas. O valor mais alto da área sob a curva (0,93) foi demonstrado para um escore visual analógico de dor / pressão facial ≥4 / 10, mostrando 60% de sensibilidade e 95% de especificidade para a detecção do grupo RSCsPN (p <0,001). O sinal radiológico de um complexo ostiomeatal obstruído mostrou 100% de especificidade e 38% de sensibilidade para detectar o grupo RSCsPN (p <0,001). Neste estudo, a endoscopia não teve valor agregado.

5.3.1.4 Conclusão

Pode ser muito difícil diferenciar entre RA, RNA e RSC. A combinação de sintomas, tomografia computadorizada e talvez também endoscopia nasal podem apontar na direção certa, mas ocorrem sobreposições significantes nas doenças.

5.3.2 Distúrbios olfativos

5.3.2.1 Sintomas

O comprometimento olfativo, como a dor facial, faz parte dos quatro principais sintomas da RSC. Semelhante a dor facial e, ao contrário

Tabela 5.3.1 Prevalência e gravidade de sintomas em RSC, RA, RNA (dados de diferentes estudos).

Sintoma	Rinossinusite crônica		Rinite alérgica		Rinite não alérgica	
	Prevalência (%)	Gravidade	Prevalência (%)	Gravidade	Prevalência (%)	Gravidade
Obstruçao nasal	92	6.8	92[$]	2.7[#]		5.8[#]
Rinorreia/descarga	80	5.8	86[$]	3.6[#]		4.3[#]
Gotejamento pós nasal	80	6.0	65[$]	5.3[$]		
Perda de olfato	84	6.8	30[@]	0[&]		
Dor facial / pressão / dor de cabeça	67	5		0.5[&]		
Prurido nasal /palatal			81[$]	6.8[$]		
Prurido ocular	45	3.2	63[$]	2.4[#]		2.3[#]
Espirros	56	3.6	80[$]	4.2[#]		4.0[#]

* Todos os valores recalculados para uma escala de 10; [$] Dados de Jaruvongvanich 2016[835]; [@] Dados de Stuck 2015[836]; [#] Dados do Segboer 2018[837]; e dados de Koskinen[448]. Células vazias: sem dados disponíveis.

da obstrução nasal e da rinorreia, o comprometimento olfativo pode não estar exclusivamente relacionado à doença nasossinusal e, portanto, possui um amplo diagnóstico diferencial [449]. O comprometimento olfativo como sintoma pode ser subdividido em distorções (distúrbio qualitativo), diminuição ou perda total (distúrbios quantitativos). Os pacientes podem apresentar apenas queixas qualitativas, quantitativas ou ambas. A identificação do sintoma exato por meio de pesquisa e medição [450] (consulte a seção 5.3.5.5) é essencial para estabelecer um diagnóstico correto.

5.3.2.2 Epidemiologia

A prevalência de distúrbios olfativos na população em geral é estimada em 3-5% para perda total de olfato (anosmia) e 15-25% para comprometimento parcial (hiposmia) [451, 452]. Esses estudos fornecem dados confiáveis sobre a frequência, mas não o porquê e por que motivo as pessoas têm a função olfativa prejudicada. Alguns desses estudos epidemiológicos de acompanhamento sugerem uma ligação entre função olfativa alterada e aumento da mortalidade ou desenvolvimento de doenças neurodegenerativas [453, 454]. Isso enfatiza a função potencial de biomarcadores na medição olfativa.

5.3.2.3 Causas e frequência

Em um paciente com um distúrbio olfativo, a questão mais importante é a causa do problema do olfato. Muitos métodos foram propostos para classificar distúrbios olfativos, como condutivo versus sensorioneural ou periférico versus central. As deficiências dessas classificações são que sugerem que o local e o mecanismo do distúrbio são conhecidos, o que não é suportado pelo conhecimento atual em campo. A literatura olfativa é muito consistente com a sugestão de que se deva classificar os distúrbios olfativos atualmente de acordo com a causa presumível [449, 455-462]. As causas mais frequentemente identificadas de distúrbios olfativos estão listadas na Tabela 5.3.2.

A tabela mostra que as quatro causas mais frequentes, distúrbios olfativos pós-traumáticos, pós-infecciosos, relacionados à RSC e idiopáticos ocorrem em frequências muito diferentes, sejam eles relatados em ambulatórios especializados em olfato e paladar ou em ambulatórios gerais de ORL. Os relatos de clínicas especializadas subnotificam a frequência de distúrbios olfativos relacionados à RSC, enquanto essa parece ser a causa mais frequente encontrada pela média dos otorrinolaringologistas.

5.3.2.4 (Dis)Função olfativa na RSC

A função olfativa na RSC tem um grau muito variável de manifestação clínica, variando de nenhum comprometimento à perda total. A taxa de mortalidade também mostra que a extensão da disfunção olfativa depende da forma subjacente da doença nasossinusal. A RSC com pólipos nasais é mais grave e frequentemente associada ao comprometimento olfativo do que qualquer outra forma de doença nasossinusal [449, 463-467]. O mecanismo que leva ao comprometimento olfativo da RSC é duplo: inflamatório e puramente mecânico, com obstrução da fenda olfativa [468, 469]. A inflamação que caracteriza a RSC também modifica o epitélio olfativo [468] com comprometimento funcional consecutivo. O bloqueio mecânico da fenda olfativa também diminui a olfação [469]. Na maioria dos pacientes com RSC com comprometimento olfativo, ambos os mecanismos estão presentes e uma visão mecanicista do comprometimento olfativo é inadequada. Explica por que nem todos os pacientes em si têm um benefício olfativo apenas com a remoção cirúrgica dos pólipos, mas também requerem tratamento anti-inflamatório subsequente.

A disfunção olfativa relacionada à RSC tem algumas características clínicas distintas que devem ser procuradas durante a avaliação, pois podem ajudar a identificar o comprometimento olfativo como nasossinusal versus outras causas. A primeira particularidade encontrada principalmente na disfunção olfativa relacionada à RSC é a flutuação da queixa olfativa [470-473]. Quase nunca é encontrada flutuação em causas pós-traumáticas, pós-infecciosas e congênitas ou neurodegenerativas. O segundo achado que pode ser visto com mais frequência no comprometimento olfativo relacionado à RSC é uma lacuna entre a função olfativa orto versus retronasal [474-476]. Embora não esteja sempre presente, certos pacientes com RSC têm função olfativa retronasal bem preservada

Tabela 5.3.2. Detalhes e características dos sintomas olfativos e sua ocorrência na RSC.

Desordem quantitativa	Definição / características
Parosmia / troposmia	Olfato distorcido desencadeado por uma fonte de odor. Principalmente após deficiência olfativa pós-infecciosa/pós-traumática. Muito raro em RSC.
Fantosmia / alucinação olfativa	Olfato distorcido ocorrendo independentemente de uma fonte de odor. Amplo diagnóstico diferencial, incluindo comprometimento pós-infeccioso/pós-traumático, mas também umor, deficiência olfativa psiquiátrica ou idiopática. Raro, mas não impossível na RSC.
Desordem qualitativa	**Definição / características**
Normosmia	Função olfativa normal
Hiposmia	Diminuição da função olfativa. Olfato percebido se os odores são fortes/ concentrados. Muito frequente em RSC.
Anosmia	Perda total da função olfativa. Sem percepção de olfato, mesmo que os odores sejam muito fortes. Diagnóstico diferencial amplo, mas frequentemente encontrado em formas graves de RSC.
Hiperosmia	Aumentado, acima da média boa função olfativa. Subjetivamente relatada em enxaqueca, gravidez e sensibilidade química múltipla, mas raramente confirmada por medidas psicofísicas/objetivas. Literatura escassa. Não relatada na RSC.
Anosmia específica	Perda seletiva / incapacidade de cheirar certos odores enquanto todos os outros odores são percebidos normalmente. Estado físico devido à expressão variável de receptor olfativo em humanos. Todos nós temos certas anosmias específicas. Não está relacionada com a RSC.

Tabela 5.3.3. As causas mais frequentes de disfunção olfativa segundo sua causa presumível [449, 455-462, 473, 838, 839] e dependendo de onde o paciente foi atendido (ambulatório especializado ou em um departamento geral de ORL.

Causa	Frequência (observada em clínicas de olfato e paladar especializadas)	Frequência (em consultas de ORL geral)	Presença de distorções (parosmia / fantosmia)
Relacionado a RSC	6 - 21 %	72 %	raro
Pós-infeccioso: ITRS	26 – 40 %	11 %	muito frequente
Pós-traumático	16 – 39 %	5 %	frequente
Idiopático	14 – 22 %	6 %	variável
Neurodegenerativo neurológico	1 – 2 %	n/a	variável
Congênito	4 – 10 %	1 %	quase nunca
Outras causas raras (por exemplo, exposição tóxica)	9 – 15 %	5 %	variável

ITRS: infeções do trato respiratório superior.

e expressam isso como percepção intacta do sabor, enquanto a olfação ortonasal está diminuída ou ausente. A explicação mais provável é um acesso retronasal parcialmente preservado à fenda olfativa. Terceiro, se é realizado teste que apresenta limiares e identificação (consulte o capítulo 5.3.5.5), o comprometimento olfativo relacionado à RSC geralmente mostra um padrão característico de limiares baixos e pontuações de identificação preservadas [464, 477]. Finalmente, o comprometimento olfativo relacionado à RSC mostra uma reversão dependente de corticosteroides[478], que é um indicador claro de comprometimento inflamatório olfatório. A disfunção olfativa que é reversível com corticosteroides sistêmicos também foi encontrada como um preditor confiável do resultado olfativo pós-cirúrgico [479-481].

5.3.2.5 Diagnóstico e avaliação

O diagnóstico de um déficit olfativo compreende várias etapas: a história do paciente é crucial e deve-se procurar todos os elementos acima mencionados, como duração, sintomas nasossinusais concomitantes, possíveis flutuações, distorções e eventos anteriores ao déficit olfativo (por exemplo, trauma ou IVAS), a fim de delimitar as principais causas de déficits olfativos (Tabela 5.3.3.). A medição da função olfativa da maneira mais completa possível (consulte o capítulo 5.3.5.5) deve ser feita para avaliar a função olfativa mensurável, uma vez que a simples queixa não é representativa do que eventualmente pode ser medido [482-484]. Por fim, é necessária uma endoscopia nasal completa. Se, após essas etapas, a causa presumível permanecer incerta e antes de declarar que pode ser um problema idiopático, um curto teste terapêutico com corticosteroides e exames de imagem (TC e RM) para descartar qualquer inflamação intranasal oculta (especialmente na fenda olfativa) e alterações intracranianas que expliquem a disfunção olfativa devem ser realizados.

5.3.2.6 Tratamento

O tratamento da disfunção olfativa relacionada à RSC é sinônimo de tratamento da RSC e é discutido em outra parte do documento. A literatura atual mostra que o olfato melhora principalmente com graus variados de taxas de sucesso relatadas [463, 485]. Para

distúrbios olfativos pós-infecciosos, pós-traumáticos, neurodegenerativos e congênitos, não existe tratamento curativo real, no entanto, o treinamento olfatório, uma exposição regular e consciente aos odores, demonstrou melhorar significantemente a função olfativa, especialmente nas disfunções olfativas pós-infecciosas e em menor grau pós-traumáticas [486].

Pontos-chave | O que há de novo desde o EPOS 2012

- Disfunção olfativa é frequente na população em geral
- A causa mais frequente de disfunção olfativa encontrada pelo médico otorrino está relacionada a RSC
- Os prejuízos olfativos relacionados a RSC têm uma boa taxa de sucesso de melhoria se a RSC for tratada
- Os prejuízos olfativos relacionados a RSC mostram algumas características clínicas distintas que devem ser procuradas, uma vez que ajudam a diagnosticar com precisão a disfunção olfativa

5.3.3 Dor facial

Como todos os sintomas cardinais que constituem o diagnóstico de RSC, a dor facial tem um amplo diagnóstico diferencial. Ao contrário dos outros sintomas, no entanto, as causas para dores faciais devem ser frequentemente procuradas em áreas além do nariz. Infelizmente, o "senso comum", muitas vezes fortalecido pelo julgamento dos médicos da atenção primária, indica que a dor facial deve derivar da doença nasossinusal. Dessa forma, os cirurgiões otorrinolaringologistas encontram regularmente pacientes encaminhados para dor facial, mas só diagnosticam RSC em uma minoria deles [487]. Portanto, é essencial ter um entendimento básico das várias causas de dor facial para determinar o diagnóstico e o manejo corretos. Com muita frequência, os pacientes são submetidos a tratamento, incluindo cirurgia, visando a suposta doença nasossinusal, quando o histórico adequado revelaria que uma causa não nasossinusal era muito mais provável [488].

5.3.3.1 Dor facial na RSC

A dor facial geralmente é uma queixa leve na RSC (ver seção 3.1). Pequenos estudos com pacientes com RSCcPN e RSCsPN sugerem que eles relatam mais dor facial do que controles (embora os grupos controles sejam realmente pequenos, <10 indivíduos por estudo) [489, 490]. Nos pacientes com RSCcPN, 16-18% relatam dor facial moderada a intensa, com apenas uma boa correlação entre dor e doença sinusal naqueles com rinorreia purulenta [491, 492]. Por outro lado, em pacientes com secreções purulentas dos seios paranasais, apenas 29% relatam dor facial[493]. Dessa forma, a endoscopia nasal é recomendada quando a dor facial é o principal sintoma, pois possui um forte valor preditivo negativo para descartar a dor sinogênica [494]. Em pacientes com indicação de cirurgia endoscópica sinusal, a prevalência de dor facial é maior. Em uma coorte cirúrgica de pacientes com RSCcPN, foi encontrado aproximadamente metade para relatar dor facial moderada a grave no pré-operatório, com melhora acentuada após várias semanas [495] até sete meses no pós-operatório [496]. Estudos com coortes cirúrgicas mistas de pacientes com RSCsPN ou RSCcPN também mostrou melhora sustentada da dor facial após cirurgia [497, 498].

Curiosamente, parece haver uma diferença na prevalência ou gravidade da cefaleia/dor facial entre pacientes com RSCcPN e aqueles com RSCsPN. Estudos mostram que ambos os grupos têm escores totais comparáveis de sintomas, mas aqueles sem pólipos têm escores aumentados para cefaleia e dores faciais, enquanto os outros sintomas cardinais da RSC são mais prevalentes em pacientes com pólipos nasais [499, 500]. Além disso, a tendência dos pacientes com RSCsPN de relatar dor facial mais intensa pode até ser usada para distingui-los dos pacientes com rinite alérgica [501]. Não há correlação entre a localização da dor facial e as anormalidades (se houver) dos seios anatômicos relacionados à imagem, tanto para RSCsPN quanto para RSCcPN [502, 503]. Pacientes que relatam dor facial como principal sintoma apresentam menos alterações na imagem do que aqueles que relatam outros sintomas cardinais que constituem RSC [504]. Além disso, em pacientes com RSCcPN, os escores de dor facial estão negativamente correlacionados com as anormalidades do seio da TC [505]. Portanto, a tomografia computadorizada de rotina em pacientes com dor facial não é recomendada, pois a maioria não terá achados relevantes[506]. O histórico adequado pode eliminar a necessidade de geração de imagens na maioria dos pacientes (507). Em conjunto, a dor facial só deve ser atribuída à RSC se houver outros sintomas nasais e anormalidades importantes na endoscopia nasal e/ou na imagem. Idealmente, a dor e sua intensidade têm uma relação temporal com a intensidade dos outros sintomas nasais (também indicada na terceira edição da Classificação Int. de Distúrbios da Cefaleia (ICHD, consulte https://ichd-3.org). Com a ausência de qualquer um desses achados, uma síndrome primária da cefaleia deve ser considerada como causa da dor facial (Tabela 5.3.4.).

5.3.3.2 Queixas nasais nas síndromes primárias de cefaleia

Infelizmente, pacientes com síndrome de cefaleia primária também relatam sintomas nasais. Em uma revisão retrospectiva de prontuários, esses pacientes relataram itens como congestão nasal, rinorreia e espirros na maioria dos casos [508]. Quando comparados aos controles saudáveis, os pacientes com dor no segmento médio-facial ou RSC aumentaram os escores SNOT [508, 509]. No entanto, o padrão nos subdomínios é diferente. Pacientes com RSC apresentam escores mais altos no domínio rinológico, enquanto os pacientes com dor no segmento médio- facial apresentam escores mais altos no domínio otológico/facial (incluindo dor facial) [510]. Dessa forma, uma razão do domínio otológico/facial sobre os escores do domínio rinológico > 0,66 foi um forte preditor negativo de RSC [511].

Tabela 5.3.4. As síndromes mais frequentes de cefaleia que dão dor facial.

	Cefaleia trigemino vascular				Cefaleia tipo tensão	Dor no seguimento médio-facial
	Migrania	Neuralgia trigeminal	Hemicrania paroxística	Cefaleia em cluster		
	Paroxística	Paroxística	Paroxística	Paroxística	Paroxística ou contínua	Paroxística ou contínua
Localização	Normalmente frontotemporal, facial	Na distribuição de uma ou mais divisões do nervo trigêmeo	Orbital, supraorbital e/ou temporal, facial	Orbital, supraorbital, temporal, facial	Vértice inteiro	Rosto médio só (ponte do nariz, paranasal, e/ou peri-orbital) em dor de segmento médio.
Lado	Principalmente unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Normalmente bilateral, simétrico	Normalmente bilateral, simétrico
Duração	4-72h	Fração de segundo – 2 min.	2-30 min	15 min-3h	Continuamente presente até certo ponto (30 min - 7 dias se paroxístico)	Continuamente presente até certo ponto
Qualidade	Pulsante (latejante, pontada, em facada)	Grave, choque elétrico, em facada, afiada	Dor intensa, queimação, perfurante	Dor muito intensa, queimação, pontada	Pressão, aperto, não pulsátil	Pressão, aperto, não pulsátil
Acompanhado por	Náusea, vômito, fotofobia, fonofobia	Sintomas autônomos leves, como lacrimejamento e/ou vermelhidão do olho ipsilateral podem estar presentes	Qualquer ou vários: congestão nasal ipsilateral, rinorreia, lacrimejamento, injeção conjuntival, edema das pálpebras, sudorese facial, miose ou ptose, sensação de inquietação ou agitação	Qualquer ou vários: congestão nasal ipsilateral, rinorreia, lacrimejamento, injeção conjuntival, edema das pálpebras, sudorese facial, miose ou ptose, sensação de inquietação ou agitação		Hiperestesia Aumento de queixas ao se curvar Uma sensação de obstrução nasal
Outros	Estado prodrômico aura	Os ataques podem ser precipitados por estímulos inócuos dentro da distribuição trigêmeo afetada. Pode haver dor contínua concomitante de intensidade moderada	Condição rara, principalmente homens. Ataques requentes (mais de 5 diariamente); uma forma crônica também existe; resposta absolutaà indometacina	Condição rara, principalmente homens. Na maioria das vezes vem em crises que duram semanas a meses		Muitas vezes os pacientes usam demais analgésicos sem benefício claro; se a cirurgia nasal é realizada, normalmente alivia as queixas por alguns meses somente

Para uma visão geral completa das neuropatias e síndromes de dor facial, consulte: https://ichd-3.org; a dor do segmento médio-facial ainda não é reconhecida nesta lista como uma síndrome separada de cefaleia, mas é estabelecida como uma entidade clínica.

5.3.3.3 Cefaleia por uso excessivo de medicamentos

Pacientes com síndrome de cefaleia primária são propensos a usar medicação analgésica em uma frequência crescente. Isso pode desencadear uma forma concomitante de dor de cabeça, denominada cefaleia por uso excessivo de medicamentos (CEM). De acordo com os critérios de diagnóstico da ICHD, ocorre 15 ou mais dias por mês, em um paciente com síndrome de cefaleia primária em uso de medicação por mais de 10 ou 15 dias por mês (dependendo do grupo de medicação) por mais de três meses. Informações mais detalhadas sobre essa forma de dor de cabeça podem ser encontradas em uma revisão recente de Diener et al.[512]. A relevância deste capítulo é que um paciente encaminhado para doença sinusal por causa de cefaleia ou dor facial também pode estar sofrendo de CEM, além de uma síndrome de cefaleia primária.

5.3.3.4 Abordagem pragmática

Quando a principal queixa de um paciente é dor facial:

- Invista na obtenção de um histórico adequado, incluindo:
  - presença de (outros) sintomas de rinossinusite
  - a correlação entre a dor e outros sintomas
  - uso de medicamentos (especialmente analgésicos)
  - outras condições nasais que não sejam RSC (por exemplo, rinite alérgica)
  - a resposta da dor / cefaleia facial a tratamentos prévios como corticosteroides nasais e orais, antibióticos e/ou cirurgia.
- Realize endoscopia nasal para excluir RSC ou outras causas rinológicas da dor facial
- Use imagens de tomografia computadorizada somente em caso de dúvida.

Se a RSC é esperada como explicação para a dor facial:

- Primeiro tratamento clínico
- Verifique se a dor melhora juntamente com os outros sinais e sintomas da RSC.
  - Nesse caso, a cirurgia pode ser útil quando a medicação sozinha falha em obter o controle da doença
  - Caso contrário, reconsidere o diagnóstico ou, pelo menos, considere a sobreposição com uma síndrome de dor de cabeça primária ou CEM e considere o encaminhamento a um neurologista especializado

Se a dor facial provavelmente não é causada por RSC (ou qualquer outra condição rinológica):

- Aconselhar o paciente que os seios não estão envolvidos
- Tente esclarecer melhor a dor de acordo com as características da Tabela 5.3.4. A dor episódica/paroxística alude a um distúrbio primário da cefaleia.
- Cabe ao médico/rinologista em que medida o tratamento é realizado pessoalmente. Sempre considere o encaminhamento para um neurologista especializado. Para o tratamento, a literatura atual sugere (uma tentativa de) tratamento com amitriptilina e/ou triptanos [513-516], enquanto outros relatam sucesso oferecendo uma abordagem em equipe [517].

Tratar uma síndrome de cefaleia primária pode ser desafiador e pode precisar de vários regimes de medicação para ter sucesso. Por exemplo, em uma pequena coorte retrospectiva de pacientes com dor no segmento médio-facial, o sucesso foi alcançado em 50% em 18 meses. A maioria dos pacientes usava uma combinação de medicamentos na época [518]. Como tal, é aconselhável consultar um neurologista especializado dedicado a neuropatias, cefaleia e dores faciais sempre que o tratamento de primeira linha (como a amitriptilina) falhar.

5.3.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

5.3.4. 1. Fatores do hospedeiros

Como em todos os pacientes com RSC de difícil tratamento, é necessária uma avaliação do sistema imunológico do paciente (ver também 8.2). O teste básico incluiria um hemograma completo, incluindo eosinófilos, IgE específica para alérgenos das vias aéreas comuns e IgE sérica. A deficiência imunológica deve ser considerada se o histórico do paciente sugerir infecções frequentes e for mais comum em pacientes com exacerbação da RSC do que na população saudável, até 11% na RSC aguda recorrente de acordo com uma revisão recente [46]. A cirurgia de revisão deve ser considerada se a anatomia do seio for desfavorável.

5.3.4.2 Exacerbação viral

Estão disponíveis painéis virais no ponto de atendimento e agora estão começando a ser utilizados clinicamente. O impacto desses testes na prescrição de antibióticos e nos resultados clínicos na exacerbação da doença das vias aéreas está sendo avaliado atualmente [519]. É muito cedo para formar uma opinião sobre o papel dos testes virais no diagnóstico de exacerbações da RSC, mas eles podem desempenhar um papel no futuro.

Pontos-chave | O que há de novo desde o EPOS 2012

- Muitos estudos exploraram ainda mais a relação entre dor facial e RSC, mostrando que a dor facial sozinha raramente é causada por RSC.
- Padrões nos diferentes domínios de pesquisas específicas de doenças, como o SNOT-22, ajudam a discernir a dor facial nasossinusal de outras causas.
- Não há relação entre a localização da dor facial e as anormalidades na imagem.
- É fornecida uma abordagem pragmática ao paciente com dor facial.
- A dor facial sem outras queixas nasais ou anormalidades no exame não deve (principalmente) ser tratada cirurgicamente.

5.3.4.3 Exacerbação bacteriana

Um swab nasal com cultura subsequente é muitas vezes inconclusivo. No entanto, se positivo, permitirá tratamento antibiótico direcionado. Um resultado positivo repetido também é informativo e pode sugerir uma deficiência de anticorpos associada a microrganismos encapsulados, como Streptococcus pneumonia, *Haemophilus influenza*e e *Moraxella catarrhalis* [520].

5.3.4.4 Biomarcadores

Não foram identificados biomarcadores únicos para diagnosticar uma exacerbação aguda da RSC. O ponto de atendimento da PCR ou VHS mostrou-se de valor limitado na rinossinusite aguda [521].

5.3.4.5 Diagnóstico diferencial

Condições de natureza recorrente ou cíclica, como enxaqueca, têm maior probabilidade de serem confundidas com ERSAC. Muitos pacientes com enxaqueca apresentam sintomas nasais com congestão, rinorreia, plenitude na bochecha e na testa e que facilmente levam ao diagnóstico de ERSAC [522]. Surtos de rinite alérgica ou rinite não alérgica também são facilmente confundidos com o ERSAC e ter uma compreensão completa da história das vias aéreas e do sistema imunológico do paciente, incluindo testes de alergia, é útil para identificar isso. Outras possibilidades são semelhantes ao diagnóstico diferencial na RSC de difícil tratamento, incluindo; infecção dentária, DRGE, fibrose cística, discinesia ciliar primária, vasculite e sarcoidose. Condições de natureza recorrente ou cíclica são mais suscetíveis de serem confundidas com ERSAC, como enxaqueca.

5.3.5 Ferramentas de diagnóstico

Este subcapítulo discute as ferramentas de diagnóstico mais relevantes para a RSC. Para uma discussão mais abrangente sobre ferramentas de diagnóstico em Rinologia, consulte o documento

Figura 5.3.1. *Delphi: É essencial realizar a TC dos seios na apresentação inicial aos cuidados secundários otorrinolaringológicos com sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa anormal na endoscopia?*

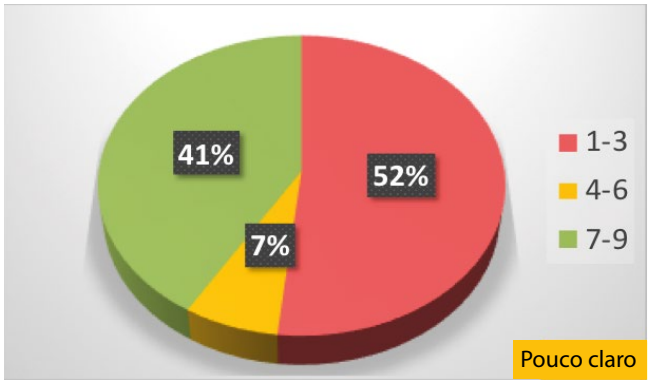
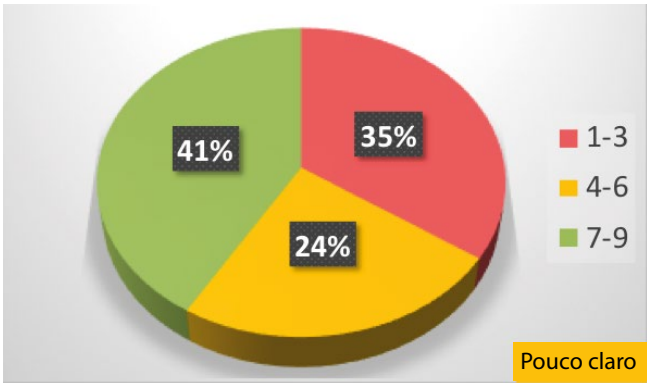


Figura 5.3.2. *Delphi: É essencial realizar a TC dos seios na apresentação inicial aos cuidados otorrinolaringológicos em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal?*



de posição europeu sobre ferramentas de diagnóstico em Rinologia [450].

5.3.5.1 Diagnóstico por imagem em rinossinusite

5.3.5.1.1 Fundamentação

A criação de imagens é usada para avaliar:

- Confirmação de sintomas clínicos e achados endoscópicos
- Anatomia e variantes anatômicas
- Doença
- Diagnóstico
- Extensão [523, 524]

5.3.5.1.1 Exames

As diferentes modalidades de imagem no diagnóstico de rinossinusite (raio X convencional, tomografia computadorizada (TC) de feixe cônico e a ressonância magnética (RM)) foram avaliadas [525], das quais a tomografia permanece o padrão ouro na avaliação radiológica da doença rinológica, notadamente a RSC [526-528]. As primeiras diretrizes que recomendaram a tomografia computadorizada dos seios paranasais e/ou endoscopia nasal para confirmação do diagnóstico baseado em sintomas de rinossinusite crônica foram as diretrizes da EPOS em 2005 [529].

No entanto, na rinossinusite aguda, o diagnóstico é feito com critérios clínicos e a TC não é recomendada [1], a menos que a condição persista apesar do tratamento ou se suspeite de uma complicação quando a TC com contraste ou ressonância magnética for usada (se não houver contraindicação) [530]. No entanto, um estudo recente da Espanha sugeriu que a TC continua sendo superutilizada nesse contexto [531]. Ressonância magnética e tomografia computadorizada com contraste também são indicadas se houver suspeita de neoplasia ou rinossinusite fúngica invasiva ou em investigação adicional na perda do olfato [525, 526, 532].

Não ficou claro pelas respostas do grupo de direção do EPOS2020 se era essencial fazer uma TC dos seios na apresentação inicial aos cuidados secundários/ORL em um paciente com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de ser a mucosa anormal ou normal na endoscopia (Figuras 5.3.1., 5.3.2.)

No entanto, a maioria do grupo de direção do EPOS2020 considera essencial fazer TC na RSC após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados secundários com sintomas continuados e endoscopia anormal (Figura 5.3.3.). Muitas tentativas foram feitas para semi-quantificar as alterações observadas na tomografia computadorizada, utilizando sistemas de pontuação e estadiamento de complexidade variada. O mais usado é o sistema de Lund-Mackay, que se baseia no grau de opacificação dos etmoides maxilar, anterior e posterior, seios frontais e esfenoides (0-nenhum; 1- parcial; 2-completo) e COM (0 ou 2) dando uma pontuação máxima de 24 ou 12 / lado [533]. Esse sistema de pontuação foi validado em vários estudos [534, 535]. Modificações do LMS foram propostas, mas não mostraram melhora significante na correlação com os escores de gravidade dos sintomas ou comprometimento da QVRS [536-538].

Na RSC após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados secundários com sintomas continuados e endoscopia anormal, o grupo de direção do EPOS2020 considerou irrelevante uma pontuação total de 0 na LundMackay, a relevância de uma pontuação de 1 ou 2 devido ao espessamento da mucosa em 2 seios, como não clara; e pontuação 2 devido à obstrução completa de um seio, ou pontuação 3 ou superior, seja uni ou bilateral, como clinicamente relevante (Figuras 5.3.4. - 5.3.10.).

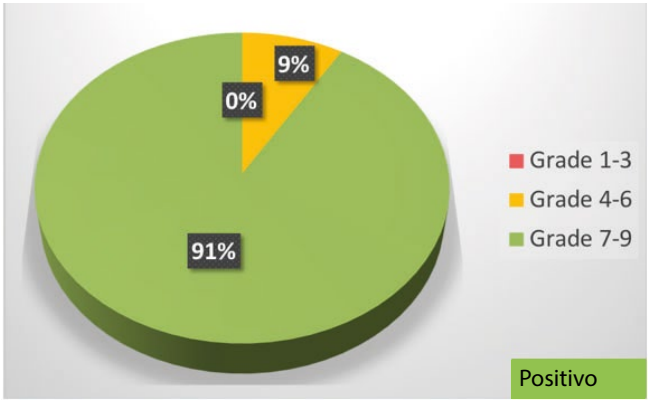
Ao decidir se as alterações são clinicamente relevantes, o grupo de direção do EPOS2020 achou que a importância dos seguintes itens não era clara:

- Grau de espessamento da mucosa
- Número de seios afetados
- Estado do complexo ostiomeatal

No entanto, a presença de opacificação completa de qualquer seio foi considerada pela maioria clinicamente positiva (Figuras 5.3.11., 5.3.12., 5.3.13., 5.3.14.).

Para os propósitos do tratamento clínico e cirúrgico nos cuidados secundários / ORL, o grupo de direção do EPOS2020 considerou aceitável o uso de uma tomografia computadorizada dos seios paranasais realizada anteriormente, seis meses antes. Eles não eram claros quanto à aceitabilidade de um exame realizado > 6

Figura 5.3.3. *Delphi: É essencial realizar TC na CRSC após falha do tratamento médico ou cirúrgico apropriado nos cuidados secundários com sintomas continuados e endoscopia anormal?*



meses a 3 anos antes, mas consideravam inaceitável um realizado > 3 anos antes para os fins do tratamento clínico da RSC (Figuras 5.3.15.-5.3.24.).

Como e quando a verificação é feita influenciará os resultados[450]. Alterações inflamatórias marcantes podem ser observadas após um resfriado viral que pode persistir por várias semanas [539, 540], o que provavelmente é responsável pela alta porcentagem de adultos assintomáticos normais que apresentam evidências de espessamento mucoso leve na TC (~ 18%) [10, 541].

Assim, na TC, um escore de Lund-Mackay (LMS) "normal" para adultos é de 4,26 (IC 95%, 3,43 a 5,10) [542] e para crianças é 2,81 (intervalo de confiança de 95%, 2,40 a 3,22), com apenas 19,3% com pontuação 0 [543]. O LMS também pode ser aplicado à RM e não parece superestimar a doença inflamatória [544].

Estudos de RSC comparando sintomas com TC e achados endoscópicos mostraram boa correlação entre TC e endoscopia, mas geralmente não entre sintomas e TC. Ao comparar a concordância entre endoscopia e estadiamento da TC na RSC, a correlação foi de 65% para resultados positivos e 71% para resultados negativos [545]. No entanto, mais de 40% dos pacientes que atendem aos diagnósticos de RSC baseados em sintomas podem ter resultados normais de TC e endoscopia [9,10]. A precisão da TC no diagnóstico da RSC foi testada, comparando os escores da TC com o grau histopatológico de inflamação e incluindo um grupo controle sem RSC, utilizando critérios bem projetados [543]. Ao usar o método ROC, a sensibilidade da TC foi de 94% e a especificidade 41%, usando um valor de corte na pontuação LMS para RSC maior que 2. Se o valor das pontuações LMS "normais" (ou seja, > 4) for aplicada, a especificidade aumentou para 59%.

Usando o mesmo método em rinossinusite pediátrica, com um LMS de pelo menos 5 para indicar doença real, a sensibilidade da TC foi de 86% e a especificidade de 85% [546]. Assim, um LMS de 2 ou menos tem um excelente valor preditivo negativo e um LMS de cinco ou mais tem um excelente valor preditivo positivo, indicando fortemente a verdadeira doença. Correlações fracas, porém, significantes, foram encontradas em uma pequena coorte de pacientes com RSC entre o estágio da TC e as pontuações nos questionários baseados no paciente no subgrupo RSCcPN, mas não com o grupo de pacientes com RSC como um todo [547]. Em um estudo semelhante, utilizando 271 pacientes com RSC comparando SNOT-22 e EVA com escore LMS TC, não foi encontrada associação entre o escore total de SNOT-22 e o LMS geral na RSCsPN [505]. No entanto, novamente algumas associações independentes foram mostradas com o LMS na RSCcPN e o SNOT-22 e a VAS (p <0,001). Não houve correlação entre a inflamação na TC e a dor facial, especialmente na RSCcPN [504, 505] e no RSCsPN quanto maior o escore de dor facial no SNOT-22, menor o LMS (p = 0,022). O único sintoma que se correlaciona significantemente com os escores da TC é o olfato [465, 548]. Por outro lado, verificou-se que os escores da TC correlacionam-se significantemente com o estágio da inflamação na análise histopatológica das amostras de mucosa sinusal na RSC, principalmente na RSCsPN [549, 550]. Em comparação à tomografia computadorizada, as radiografias simples do seio mostraram baixa sensibilidade e especificidade, de modo que mesmo uma baixa irradiação não justifica seu uso. A correlação entre as tomografias computadorizadas e as radiografias simples do seio para sinusite maxilar foi razoável (78%), mas foi de apenas 52% para os etmoides [551] e a ultrassonografia realizada por TC [521]. No entanto, a TC não pode confirmar a rinossinusite bacteriana aguda em comparação à punção antral com bacteriologia positiva [552, 553]. A TC também é extremamente sensível na demonstração de 'anormalidades' na região nasossinusal. Observa-se uma ampla gama de variações anatômicas que geralmente não estão relacionadas ao desenvolvimento da doença[541, 554], mas são altamente significantes para cirurgia 'segura' e.g. a presença de uma célula esfenoetmoidal [555]. A alta resolução da TC moderna e o uso de reconstrução detalhada em três planos melhoraram significantemente nossa apreciação da anatomia complexa, particularmente no recesso frontal, e levaram ao esforço para concordar com uma classificação da área [523, 524]. Assim, a TC pré-operatória é obrigatória para cirurgia sinusal na maioria dos países e deve estar disponível no centro cirúrgico [556, 557], fornecendo um roteiro anatômico frequentemente aumentado por sistemas de navegação e outras técnicas, como fusão de TC e RM.

Enquanto a TC é a principal modalidade para o diagnóstico de rinossinusite, a extensão da doença não é necessariamente igual ao prognóstico[527, 534]. Em um estudo prospectivo multicêntrico de pacientes submetidos à cirurgia para RSC com pólipos nasais (RSCcPN) e sem (RSCsPN), o LMS foi correlacionado com vários parâmetros em 1840 tomografias computadorizadas[558]. Isso mostrou como esperado que quanto maior a pontuação, maior o grau de pólipo e mais extensa a cirurgia. O escore também se correlacionou com redução dos sintomas (coeficiente = 0,24, 0,02), taxa de complicações (odds ratio (OR) 1,08, 1,03, IC 95% 1,00-1,06), mas não mostrou correlação com os escores do SNOT-22. Em outra grande coorte multicêntrica de pacientes com RSC refratária, os pacientes com baixo LMS não são significantemente diferentes dos com alto LMS e não mostraram diferença no nível de melhora após a cirurgia endoscópica do seio [559]. Por outro lado, um estudo mais recente mostrou que o LMS pré-operatório em 665 pacientes com RSC clinicamente recalcitrante correlacionou-se significantemente

Figura 5.3.4. *Delphi: O que você considera como uma pontuação total de Lund-Mackay clinicamente relevante para RSC nesta situação?* ***0***

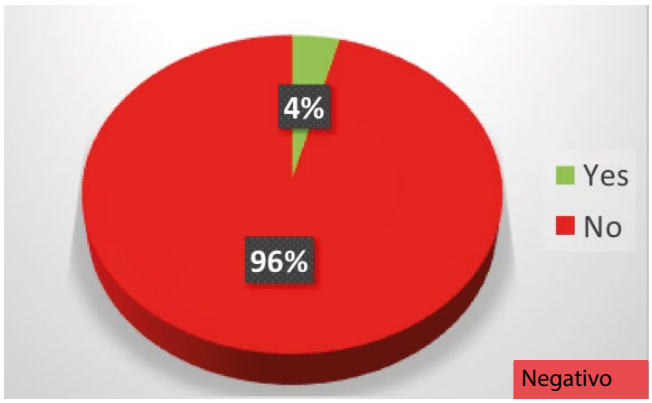


Figura 5.3.5. *Delphi: O que você considera como uma pontuação LM total clinicamente relevante para a RSC nessa situação?* ***1***

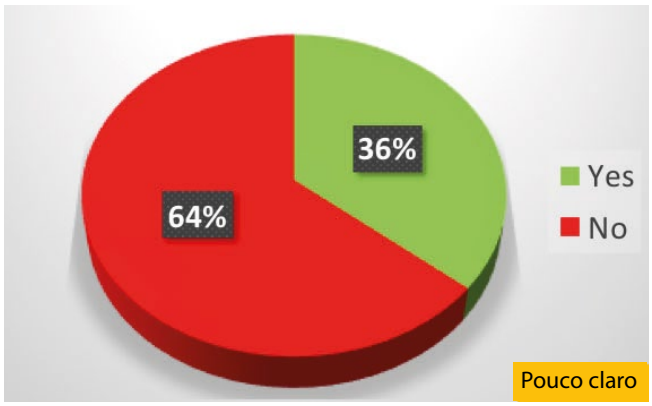


Figura 5.3.6. *Delphi: O que você considera como um escore total de LM clinicamente relevante para RSC nesta situação? 2 obstrução completa de um seio.*

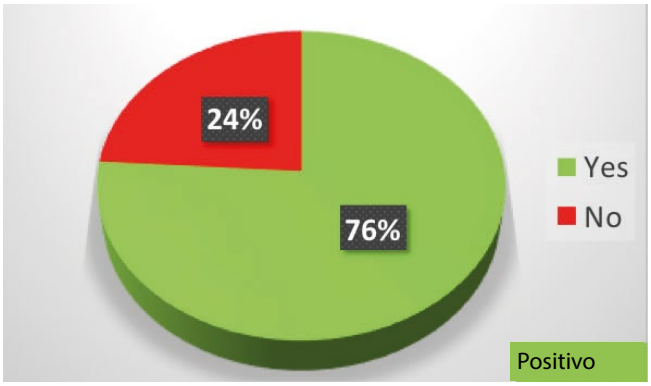


Figura 5.3.7. *Delphi O que você considera como um escore total de LM clinicamente relevante para RSC nesta situação? 2 espessamento da mucosa em 2 seios*

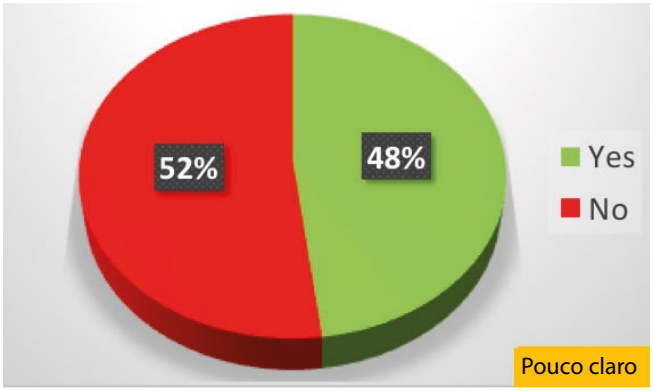


Figura 5.3.8. *Delphi: O que você considera como um escore total de LM clinicamente relevante para RSC nesta situação?* ***3*** *ou mais uni ou bilateral*

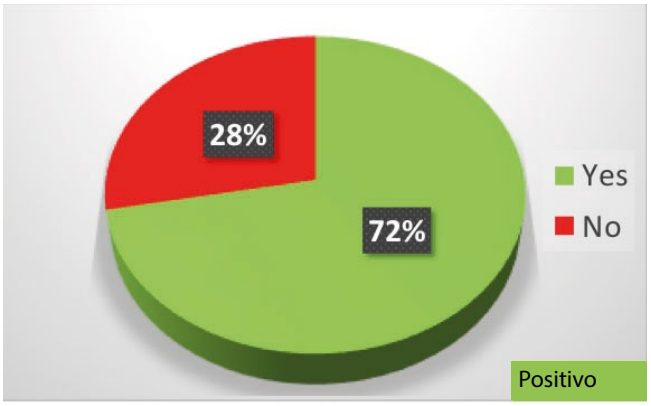
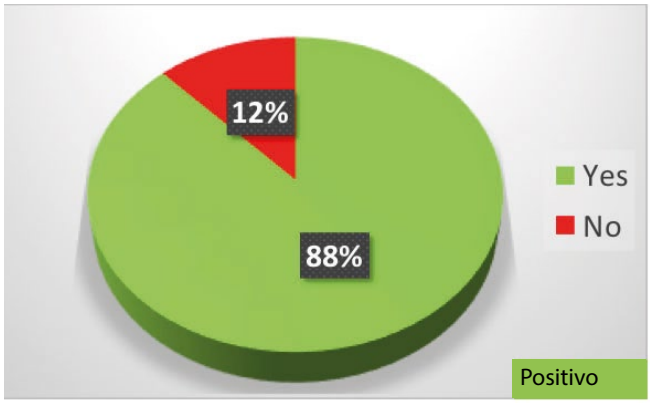


Figura 5.3.9. *Delphi O que você considera como um escore total de LM clinicamente relevante para RSC nesta situação?* ***4*** *ou mais uni ou bilateral*



com a gravidade dos sintomas extranasais e rinológicos pré-operatórios no SNOT-22 e que o LMS era um indicador dos resultados da qualidade de vida pós-cirúrgica (QV) [560]. O LMS mede um aspecto diferente dos níveis de sintomas "subjetivos", uma vez que se correlaciona bem com outros marcadores de gravidade da doença, a natureza da cirurgia oferecida e seu resultado. Seu principal valor está no diagnóstico, determinando a extensão da doença e fornecendo critérios de inclusão para os estudos.

O padrão de inflamação também pode ser importante. Um padrão radiológico central da doença da mucosa provavelmente está associado à sensibilização por alérgenos inalantes - o chamado sinal de 'halo negro' [194]. O padrão radiológico definido por alterações centralmente limitadas em todos os seios paranasais foi associado ao estado de alergia e atopia prevista com especificidade de 90,82%, valor preditivo positivo de 73,53%, razão de probabilidade positiva de 2,16 e OR diagnóstico de 4,59.

Figura 5.3.10. *Delphi: O que você considera como um escore total de LM clinicamente relevante para RSC nesta situação?* ***5*** *ou mais uni ou bilateral.*

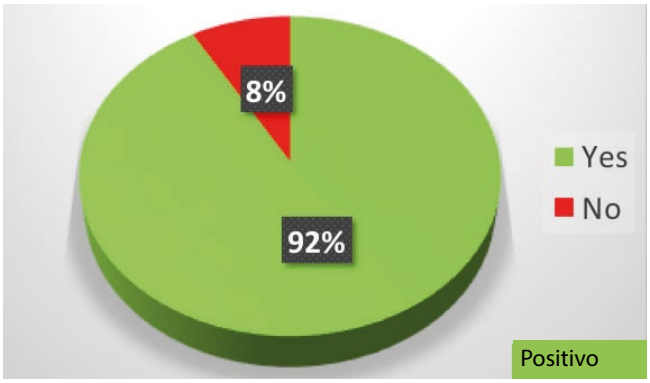


Figura 5.3.11. *Delphi: Ao decidir se as alterações são clinicamente relevantes, qual a importância da decisão a seguir, Grau de espessamento da mucosa?*

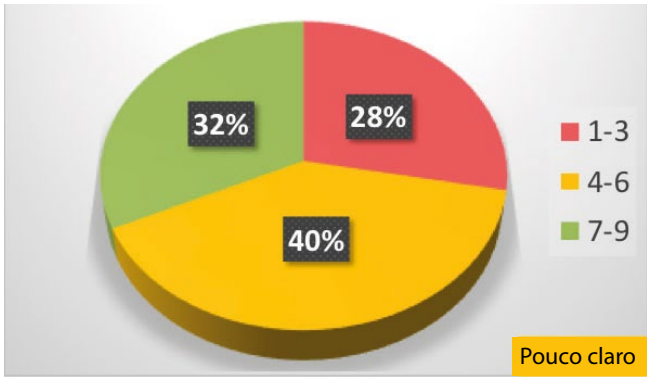


Figura 5.3.12. *Delphi: Ao decidir se as mudanças são clinicamente relevantes, quão importantes são as seguintes em sua decisão. Número de seios afetados?*

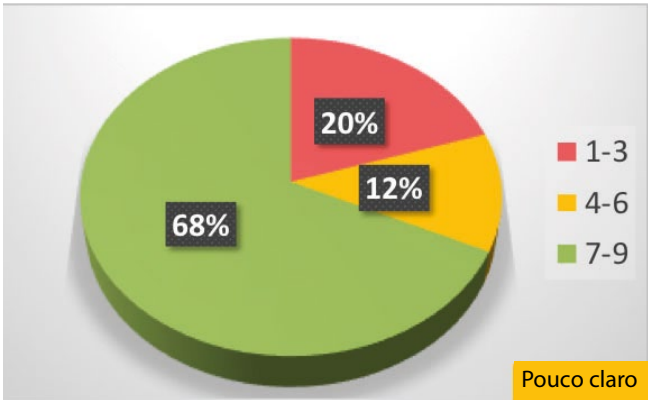


Figura 5.3.13. *Delphi: Ao decidir se as alterações são clinicamente relevantes, qual a importância da decisão a seguir. Estado do complexo ostiomeatal?*

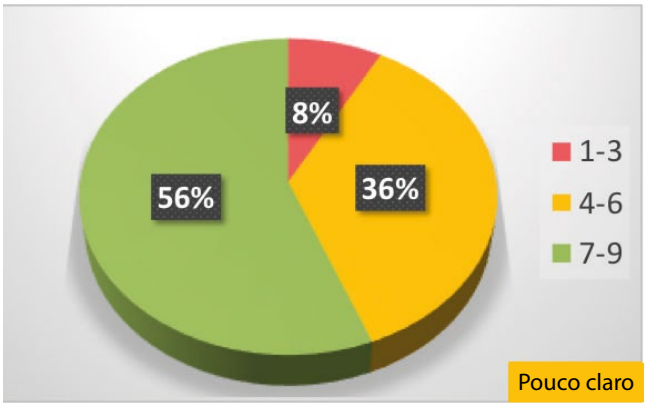


Figura 5.3.14. *Delphi: Ao decidir se as mudanças são clinicamente relevantes, quão importantes são as seguintes em sua decisão: Presença de opacificação completa de qualquer seio?*

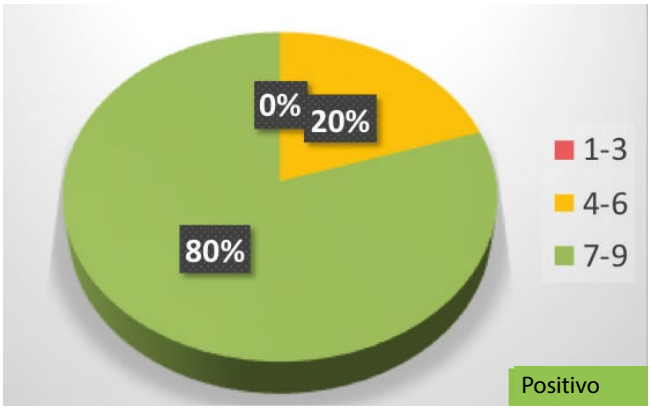


Figura 5.3.15. *Delphi Para fins de tratamento médico em cuidados secundários / otorrinolaringologista, é aceitável o uso da tomografia computadorizada realizada anteriormente: <3 meses atrás.*

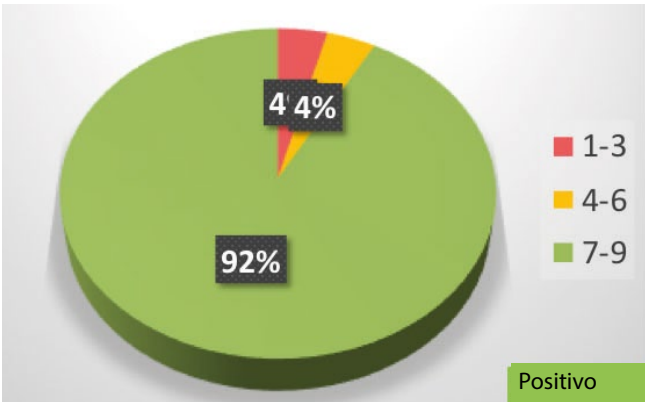


Figura 5.3.16. *Delphi: Para fins de tratamento médico na assistência secundária/ORL é aceitável usar a tomografia computadorizada realizada anteriormente, que foi feita há 3-6 meses*

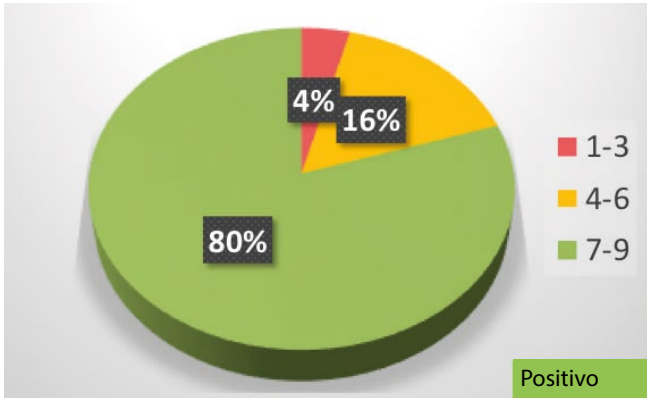


Figura 5.3.17. *Delphi: Para fins de tratamento médico em cuidados secundários /ORL, é aceitável o uso da tomografia computadorizada realizada anteriormente, 6 a 12 meses atrás?*

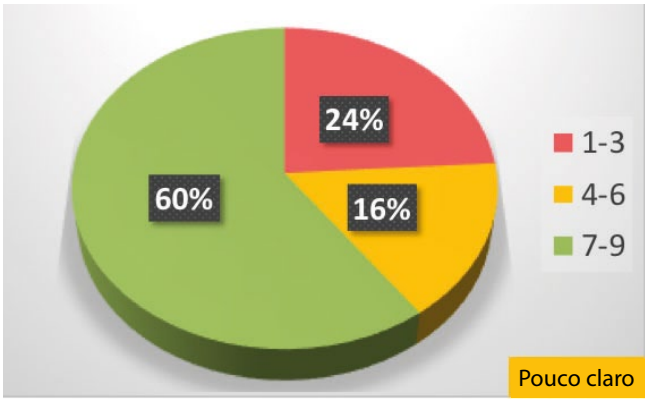


Figura 5.3.18. *Delphi: Para fins de tratamento médico na assistência secundária/ é aceitável usar a tomografia computadorizada realizada anteriormente, que foi feita há 13 anos*

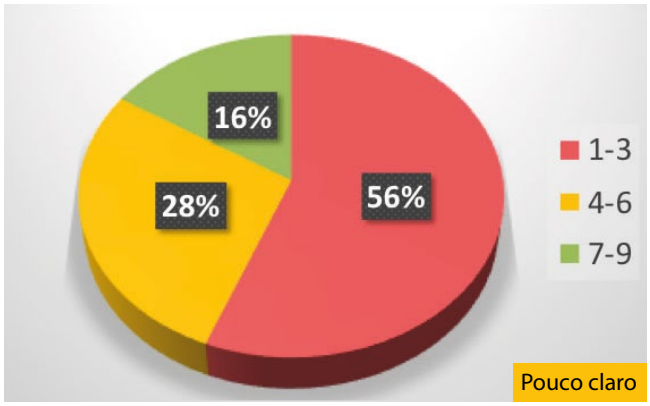


Figura 5.3.19. *Delphi: Para fins de tratamento médico na assistência secundária/ORL é aceitável usar a tomografia computadorizada realizada anteriormente, que foi feita há mais de 3 anos?*

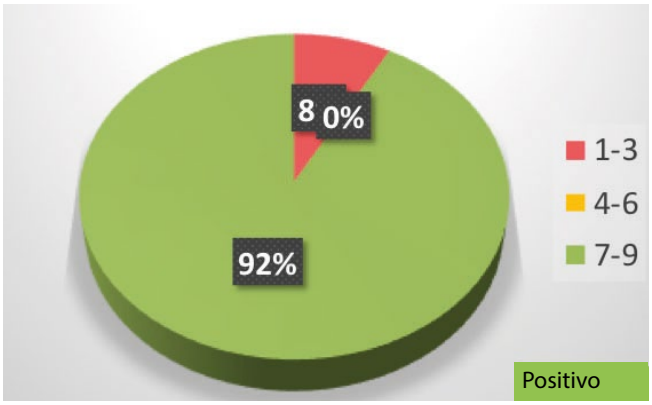


Figura 5.3.20. *Delphi: Para fins de tratamento cirúrgico na assistência secundária/ORL é aceitável usar a tomografia computadorizada realizada anteriormente, que foi feita < 3 meses atrás?*

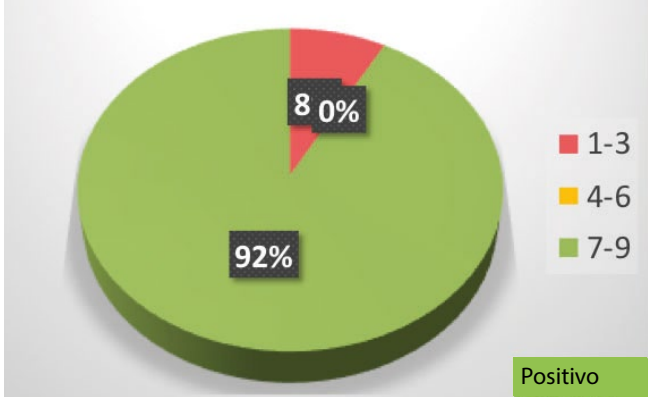


Figura 5.3.21. *Delphi Para fins de tratamento cirúrgico em cuidados secundários /ORL, é aceitável o uso da tomografia computadorizada realizada anteriormente, realizada há 3 a 6 meses?*

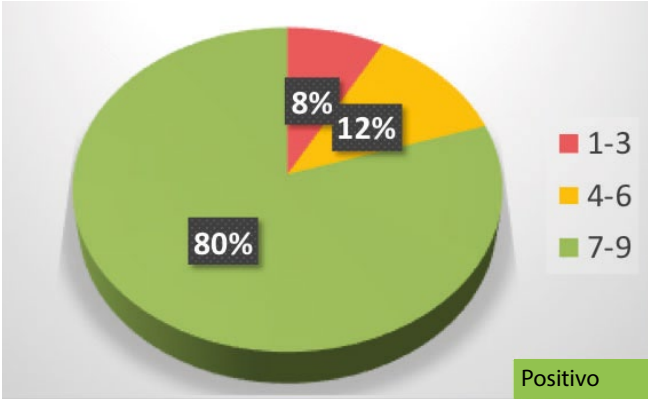


Figura 5.3.22. *Delphi: Para fins de tratamento cirúrgico na assistência secundária/ORL é aceitável usar a tomografia computadorizada realizada anteriormente, que foi feita há 6-12 meses?*

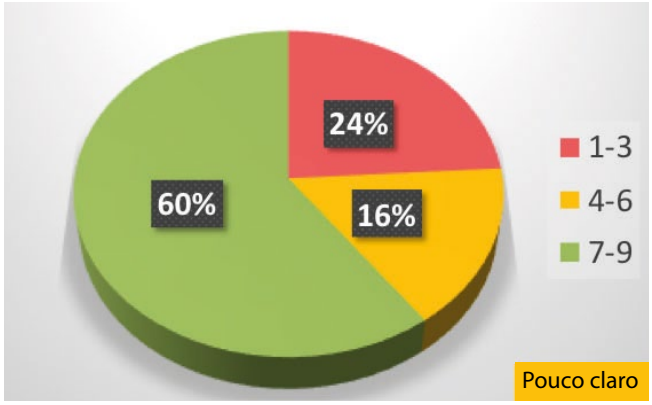


Figura 5.3.23. *Delphi: Para fins de tratamento cirúrgico na assistência secundária/ORL é aceitável usar a tomografia computadorizada realizada anteriormente, que foi feita há 1 a 3 anos?*

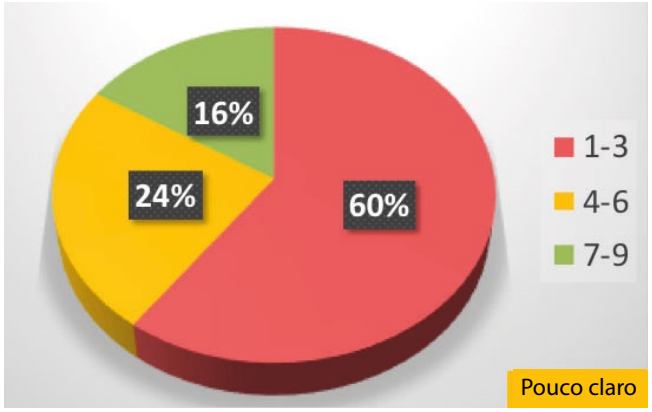
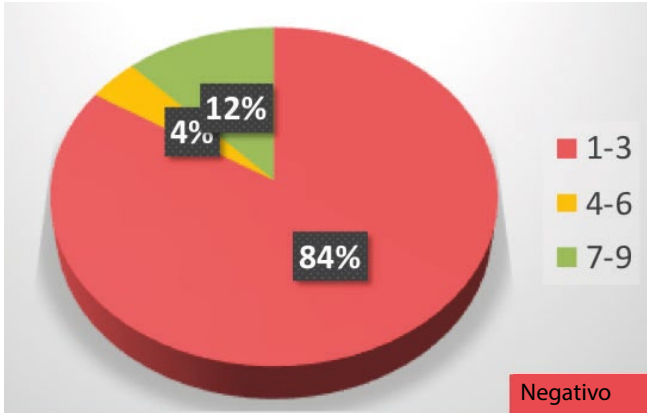


Figura 5.3.24. *Delphi: Para fins de tr Para fins de tratamento cirúrgico em cuidados secundários / ORL, é aceitável o uso da tomografia computadorizada realizada anteriormente, há mais de três anos?*



Outras características radiológicas, como o grau de neo-osteogênese na RSC, podem ter implicações prognósticas importantes [561-563]. Os sistemas de pontuação foram desenvolvidos para avaliar isso na TC do seio com base na espessura óssea (índice de osteíte de Kennedy: 0-3 [564]; sistema global de pontuação de osteíte: 0-5) [565].

Na RSC, a tomografia computadorizada é a principal modalidade, mas normalmente não é recomendada até que um curso adequado de terapia clínica tenha falhado [1, 566] e sem um episódio agudo intermediário. Deve-se notar que outros estudos sugerem que a tomografia computadorizada precoce pode ser mais eficaz em termos de custo, comparada a ciclos prolongados de antibióticos administrados empiricamente e é preferida pelos pacientes [567-569]. Isso é especialmente pertinente em pacientes com rinite ou dor facial atípica [504, 570, 571] e pode ser facilitado pela disponibilidade de protocolos de radiação mais baixa e/ou feixe cônico. Até agora, a TC não foi usada como uma medida de resultado devido a problemas éticos com exposição adicional à radiação, mas as habilidades tecnológicas e de processamento dos scanners de TC com múltiplos detectores (MDCT) continuaram evoluindo e houve um esforço para reduzir a dose de radiação enquanto preservando a qualidade da imagem, diminuindo o tempo de digitalização e usando técnicas de pós-processamento [572, 573]. A TC de feixe cônico (CBCT), historicamente usada para imagens dentárias, também está sendo utilizada na geração de imagens nasossinusais, produzindo imagens de alta resolução, mas o tempo de varredura mais longo, a suscetibilidade subsequente ao artefato de movimento e a falta de diferenciação dos tecidos moles podem ser uma desvantagem, resultando em perda de alguns detalhes patológicos, como as hiperdensidades observadas na doença fúngica nasossinusal [574]. No entanto, a radiação ionizante foi significantemente reduzida com o TC com detector multislice (MSCT), utilizando protocolos de baixa dose, que reduzem a dose para 0,07 mSv, 10 vezes menor que o protocolo padrão [575]. Protocolos de baixa dose foram demonstrados para reduzir significantemente a duração do procedimento sem comprometer a precisão anatômica [575], tornando-os cada vez mais atraentes como uma medida de resultados objetivos em estudos terapêuticos [576, 577].

5.3.5.2 Medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde (QVRS)

5.3.5.2.1 Fundamentação

As medidas de resultado reportados por pacientes (PROMs) são questionários ou instrumentos, desenvolvidos e validados de acordo com métodos definidos, projetados para quantificar a percepção subjetiva dos pacientes sobre a gravidade de sua doença em termos do impacto na qualidade de vida. Eles podem ser específicos da doença ou refletir a QV global. Embora não sejam ferramentas de diagnóstico, o PROMs normalmente discriminará aqueles com e sem a doença em questão, e para muitos escores populacionais 'normais' foram definidos. No entanto, eles são mais bem utilizados como medidas repetidas para detectar

alterações na QVRS ao longo do tempo ou em resposta a intervenções clínicas ou cirúrgicas.
Relatos iniciais de cirurgia sinusal focados em medidas classificadas por médicos, como endoscopia ou escores radiológicos, embora desde meados da década de 90 tenha havido um foco crescente no uso de escores de sintomas e PROMs, refletindo o objetivo principal do tratamento, sendo a melhoria do bem estar do paciente e sua qualidade de vida. Foi demonstrado que a qualidade de vida relacionada à RSC conduz a tomada de decisão do paciente em relação às opções de tratamento e predizendo resultados pós-operatórios.

5.3.5.2.2 Testes

Os instrumentos que medem a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) geralmente são divididos em instrumentos genéricos de QVRS e instrumentos específicos da doença.
Questionários genéricos são projetados para facilitar diferentes domínios do funcionamento físico, psicológico e social em todas as condições de saúde. Esses instrumentos podem ser usados para comparar indivíduos saudáveis e doentes e também podem ser usados para estimar o impacto de diferentes doenças no bem -estar geral dos pacientes em comparação com outros pacientes com doenças [578], mas também para medir a QV em pacientes com RSC [36, 579-582]. O EQ-5D responde bem à alteração da sintomatologia da RSC [583]. Os instrumentos específicos da doença podem ser compostos por diferentes domínios da saúde geral afetados em uma determinada doença, mas também medem a gravidade dos sintomas específicos da doença. Tais instrumentos são desenvolvidos com a identificação dos sintomas ou prejuízos mais comuns ao questionar os pacientes sobre os problemas que enfrentam relacionados à doença. Esses instrumentos podem medir a gravidade e a frequência da perda por redução ao valor recuperável. Questionários específicos parecem discriminar melhor entre aqueles com e sem doença do que o PROMs genérico e avaliar melhor o comprometimento nos domínios de uma doença específica e suas interações, de modo que sejam mais relevantes para a prática clínica. Eles são de menor valor em comparação com outras condições.

5.3.5.2.2 Medidas de QVRS na RSA

Talvez refletindo a natureza autolimitada da RSA e sua duração relativamente curta, existem muito poucos estudos avaliando a QVRS na RSA e uma escassez de medidas validadas. O SNOT-16 (SinoNasal Outcome Measures-16) [584], um derivado do questionário RSOM-31, desenvolvido inicialmente para pacientes com RSC, foi validado para uso em pacientes de cuidados primários com RSA. Demonstrou-se ter alta consistência interna e sensibilidade à mudança, com uma pontuação média do item relatada entre 0-3 e um DMI de 0,5. Ensaios de tratamentos em RSA relatam resultados variáveis, mas geralmente apresentam taxas de 'cura' (descritas como resolução completa dos sintomas, mas não definidos de outra forma) ou relatam pontuações para sintomas individuais de dor facial, congestão, rinorreia, gotejamento pós-nasal ou dor de cabeça. A heterogeneidade em relatar os resultados opõe-se às metanálises. Não há um resultado principal definido para a RSA.
Para o grupo de direção do EPOS2020 não estava claro se um instrumento de QV era importante para o tratamento da rinossinusite aguda (RSA) (Figura 5.3.25.).
Para um instrumento de qualidade de vida relacionado à saúde geral no RSA, o grupo de direção EPOS2020 usou uma ampla gama de possibilidades. Destes, o SF36 foi o mais popular, mas o SF12 também foi sugerido (Figura 5.3.26.).
Ao usar um instrumento específico de qualidade de vida relacionado à saúde rinológica na RSA, a maioria do grupo de direção do EPOS2020 propôs o SNOT-22 (Figura 5.3.27.).

5.3.5.2.3 Medidas de QVRS no RSC

A rinossinusite crônica (RSC) tem um impacto significativo na QVRS e pode afetar diferentes domínios da QVRS, além de sintomas rinológicos, como fadiga, qualidade do sono, dor e comprometimento emocional (como ansiedade e depressão, produtividade e funcionamento social).
Vários instrumentos de avaliação de QVRS foram desenvolvidos nas últimas décadas. Os principais recursos das PROMs mais usadas estão resumidos na Tabela 5.3.5.
A Avaliação da Sinusite Crônica (CSS = Chronic Sinusitis Survey)[585] avaliou 6 itens com base em gravidade e duração, com resultados específicos, principalmente relacionados a sintomas de rinossinusite, dor e uso de medicamentos. O Índice de Incapacidade de Rinossinusite (RSDI = RhinoSinusitis Disability Index) [586] é um instrumento semelhante para a QVRS que faz 30 perguntas em 3 domínios, cobrindo também algumas questões genéricas. A Medida de Resultado de Rinossinusite (RSOM-31 = RhinoSinusitis Outcome Measurement-31), desenvolvida em 1995 [587], é um questionário de QVRS que avalia sete domínios em 31 perguntas. O RSOM-31 foi reduzido para SNOT-20 em 2002 e, em seguida, modificado para SNOT-22 em 2009. O SNOT-22 agora é considerado o instrumento mais apropriado na avaliação do comprometimento da QVRS em pacientes com RSC, de acordo com uma revisão sistemática recente de 15 PROMs relacionadas à RSC, que foram analisadas usando padrões consensuais para a seleção de instrumentos de medida de saúde [588]. O SNOT-22 inclui a avaliação da gravidade dos principais e da maioria dos sintomas menores da RSC com um domínio nasal e inclui itens adicionais em subdomínios relacionados a distúrbios do sono, domínios de dor emocional / psicológica e dor aural / facial [588, 589]. Os pacientes pontuam cada um dos 22 itens em uma escala Likert de 6 pontos, ou 0 a 5, com uma faixa total de pontuação de 0 a 110. As pontuações do SNOT-22 são influenciadas significantemente com vários fatores de confusão demográficos e comorbidades, como sexo, tabagismo, asma e doença mental, incluindo ansiedade e depressão [511, 590, 591].
O questionário SNOT-22 foi validado em 2009 com base nos dados de um estudo de coorte prospectivo multicêntrico do Reino Unido em mais de 3000 pacientes acompanhados no pré e pós-operatório de cirurgia sinusal [592, 593]. O SNOT-22 pode ser estratificado em 'leve', sendo definido no escore do SNOT-22 como 8-20, 'moderado' como> 20-50 e 'grave' como> 50 [594]. Foi validado em várias línguas estrangeiras [595-599], para crianças [600, 601] e tem sido

Figura 5.3.25. *Delphi: Um instrumento de QV é importante para o gerenciamento da RSA?*

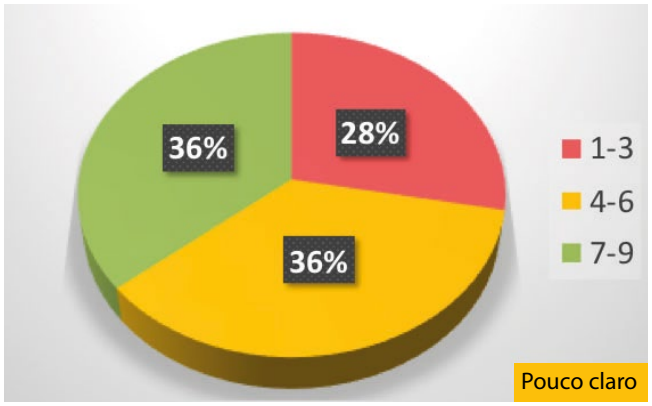


Figura 5.3.26. *Delphi: Se você usa um instrumento geral de qualidade de vida relacionado à saúde qual você usaria para a RSA?*

SF-36	9 (36%)
SF12	5 (20%)
Eu não uso	5 (20%)
EuroQOL	2 (8%) + 1 (4%) apenas em um ambiente de pesquisa
Um curto (por exemplo, NOSE)	1 (4%)
SF-36 ou SF-12 (genérico não geral)	1 (4%)
Eu não vejo pacientes com RSA	1 (4%)
SNOT-16	1 (4%)
VAS	1 (4%)
EVA	1 (4%)

Múltiplas opções dadas por alguns respondentes.

Figura 5.3.27. *Delphi: Se você usar um instrumento específico de qualidade de vida rinológico relacionado à saúde, que você usaria para RSA?*

SNOT-22	12 (48%)
SNOT20	3 (6%)
Eu não uso	3 (6%)
NOSE	1 (4%)
Eu não vejo pacientes com RSA	1 (4%)
EVA	1 (4%)
SNOT não especificado	1 (4%)

Nem todos os participantes responderam.

usado como medida de resultado em vários estudos de coorte multicêntricos [36, 590, 602]. Pacientes com cefaleia não-sinogênica têm padrões distintos de pontuação no SNOT-22 em comparação com pacientes com RSC. Uma razão domínio 3 (Orelha / facial) / domínio 1 (Rinológico) maior que 0,66 é um forte preditor negativo de RSC, que pode ser usado para auxiliar no aconselhamento do paciente e potencialmente limitar o uso de terapêutica nasossinusal desnecessária [511].

No que diz respeito às mudanças na QVRS no cenário da doença crônica, muitos pacientes podem experimentar melhora após a intervenção, mas muitos podem apresentar sintomas em andamento. Medidas repetidas permitem que a mudança na QVRS seja monitorada ao longo do tempo. Também pode facilitar estudos de coorte onde a eficácia das intervenções pode ser analisada. Para determinar se uma alteração no nível individual ou populacional é clinicamente significante, a diferença mínima importante (DMI) pode ser usada. Essa é a menor alteração em uma determinada medida de resultado que pode ser detectada pelo paciente como uma alteração perceptível. O DMI pode ser calculado usando vários métodos diferentes; usando metodologia baseada em âncora em uma grande coorte cirúrgica, o DMI demonstrou uma alteração em 8,9 pontos no SNOT-22, enquanto para pacientes submetidos à intervenção clínica, um DMI de 12 foi proposto [603]. Também foram definidas pontuações para os subdomínios SNOT-22 [603, 604]. Ele pode ser usado para ajudar a definir um limite mínimo de 'sucesso' ou taxa de resposta para qualquer intervenção. Uma limitação do DMI é que é um escore derivado da população e o limiar para o benefício percebido pode variar entre os indivíduos. As medidas de resultados individualizadas, no entanto, são complexas de usar e impedem estudos comparativos. Com base no grande número de medidas de resultados e na heterogeneidade dos resultados medidos na literatura atual publicada, um Conjunto de Resultados Principais (COS = Core Outcome Set) para avaliar os resultados em RSC foi proposto [605]. Um COS é um grupo padronizado de medidas de resultados que podem ser incluídas em estudos futuros para facilitar comparações de dados e metanálises futuras. Para o COS da RSC, itens em quatro domínios foram identificados como imperativos: sintomas e QV relatados pelo paciente, controle da doença, impacto na atividade diária e aceitabilidade do tratamento e efeitos colaterais. Atualmente, nenhum dos PROMs estabelecidos captura todos os aspectos desejados do RSC; o SNOT-22 falha em capturar a duração da doença ou o uso de medicamentos. As recomendações atuais incluem o uso de pontuações SNOT-22 repetidas ao longo do tempo, escore endoscópico de Lund-Kennedy (LK), e perguntas adicionais para avaliar a necessidade de medicamentos sistêmicos ou progressão para a cirurgia, adesão e efeitos colaterais do tratamento, informações adicionais sobre a frequência dos sintomas e impacto na capacidade de realizar atividades normais[605] (Tabela 5.3.6.)

O grupo de direção do EPOS2020 foi unânime em afirmar que um instrumento de QV era importante para o tratamento da RSC (Figura 5.3.28.).

Tabela 5.3.5. Características do paciente validado relataram medidas de desfecho para rinossinusite crônica.

Qualidade de medida	Ano desenvolvido	Tipo	Número de pacientes em estudo de validação	Número de questões	Número de domínios	Faixa de pontuação	Domínios avaliados	Minutos para completar	MCID
CSS	1995	HRQoL	104	6	2	0-100	Sintomas de RSC; uso de medicamentos	5	9.75
RSOM-31	1995	HRQoL	142	31	7	0-155	Nasal; olho; ouvido; sono geral; emocional; funcional	15	
RSDI	1997	HRQoL	87	30	3	0-120	Físico; funcional; emocional	5-10	10.35
SNOT-16	1999	HRQoL	47	16	0	0-48	NA	5	
SNOT-20	2002	HRQoL	102	20	0	0-100	NA	5	16.0
RSI	2003	Symptom score	322	20	3	0-100	Sintomas de RSC; uso de medicamentos; trabalho e social	5	
Rhino-QoL	2005	HRQoL	49	17	3	0-100	Gravidade dos sintomas; incômodo-insônia; escala de impacto	7	3.8-6.1
RSTF	2007	Symptom score	201	14	0	0-140	NA	3	
SNOT-22	2009	HRQoL	2803	22	0	0-110	Rinológico; rinológico extranasal; ouvido/facial; psicossocial; sono	7	8.9
SNQ	2009	Sinusitis screen	59	5	0	0-35	NA	<2	
DyNa-Chron	2012	HRQoL	759	78	6	0-780	Obstrução nasal; rinorréia anterior; rinorréia posterior; sensação de dificuldade de olfato; dor facial; tosse	15	
QOD	2012	HRQoL	102	25	3	0-57	Itens negativos; itens positivos; itens sociais	7-10	2.6 – 8.6
DSS	2013	HRQoL	48	6	2	0-32	Sintomas; HRQoL	<2	
EQ-5D	2015	Generic QoL/ Health state utility	350	15	5	0-100	Mobilidade; autocuidado; atividade usual; dor/desconforto; ansiedade/depressão	<2	
SCT	2015	CRS-specific control	50	4	3	0-16	Sintomas; produtividade; uso de medicamentos de resgate	1	

Dados de Rudmik et al. 2015 [588]. CSS, Pesquisa de Sinusite Crônica; CRS, rinossinusite crônica; DSS, Escore de gradidade de doença; DyNaChron, Questionário de Disfunção Crônica Nasal de; EQ-5D, questionário tridimensional EuroQoL; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; NA, não disponível / aplicável; QOD, Questionário de Desordens Olfativas, QV, qualidade de vida; RhinoQoL, questionário de qualidade de vida com rinossinusite; RSDI, Índice de Incapacidade de Rinossinusite; LER, Inventário de Gravidade de Rinossinusite; RSOM-31, 31 itens de medição de resultado de rinossinusite; RSTF, Força-Tarefa de Rinossinusite; SNOT, Teste de Resultado Sinonasal; SCT, Teste de Controle Sinonasal; SNQ, questionário Sinonasal de 5 itens.

O instrumento geral de qualidade de vida relacionada à saúde, usado pela maioria do grupo de direção do EPOS2020 no RSC, foi o SF36, mas o SNOT-22 e o EQ-5D também foram populares (Figura 5.3.29.).

Ao usar um instrumento específico de qualidade de vida relacionado à saúde rinológica na RSC, a grande maioria do grupo de direção do EPOS2020 usou o SNOT-22 (Figura 5.3.30.).

5.3.5.3 Endoscopia nasal

5.3.5.3.1 Fundamentação

A endoscopia nasal é uma parte essencial do exame rinológico da cavidade nasal, meato médio, recesso esfenoetmoidal e espaço pós-nasal [450]. Permite a identificação de edema, pus e/ou pólipos, avaliação das cavidades sinusais após a cirurgia e facilita o desbridamento pós-operatório ou a amostragem microbiológica quando necessário [606]. Pode ser usado para avaliar as respostas para tratamento clínico e cirúrgico e permite documentação de foto / vídeo. É uma ferramenta educacional útil tanto para funcionários juniores quanto para pacientes, e geralmente é bem tolerada.

5.3.5.3.2 Teste

A técnica padrão de três passagens para endoscopia nasal rígida foi originalmente descrita usando um endoscópio de 4 mm a 30 graus, mas pode ser realizada com um endoscópio de 2,7 mm e/ou

Tabela 5.3.6. Conjunto de resultados principais.

Domínio	Item	Ferramenta de medição proposta
Sintomas relatados pelo paciente e QL	Gravidade geral dos sintomas Frequência de sintomas Duração dos sintomas Duração do efeito de tratamento Sentido de olfato Descarga nasal/nariz escorrendo (anterior ou posterior) Obstrução/bloqueio/congestionamento nasal Qualidade de vida específica para doenças	SNOT-22 repetido ao longo do tempo Pergunta adicional necessária para abordar frequência de sintomas
Controle da doença	Controle geral da doença Necessidade de cirurgia Visão endoscópica (incluindo presença/qualidade de pus, presença e tamanho de pólipos, edema, crosta, inflamação)	Necessidade de medicação sistêmica (esteroide ou antibiótico) Progressão para cirurgia Pontuação Lund-Kennedy
Impacto na atividade diária	Capacidade de realizar atividades normais Cumprimento do tratamento	SNOT-22 (ou medidas específicas de produtividade) Medição da conformidade e efeitos colaterais
Aceitabilidade do tratamento e efeitos colaterais	Aceitabilidade do tratamento Efeitos colaterais do tratamento (incluindo médico e cirúrgico)	

um endoscópio de zero grau [607]. O paciente deve estar na posição vertical e, se necessário, pode ser usado spray descongestionante/anestésico tópico. A primeira passagem é feita ao longo do assoalho do nariz para a rinofaringe, olhando para a anatomia geral, septo, conchas. O segundo passo é executado acima do concha nasal inferior ao meato médio e depois medial a concha nasal média no recesso esfenoetmoidal. Os endoscópios flexíveis podem ser usados em vez disso e são particularmente úteis se a laringe e a faringe também precisam ser avaliadas, mas procedimentos adicionais não podem ser executados [608].

A endoscopia melhora a precisão do diagnóstico em comparação com a rinoscopia anterior sozinha, até 69,1% - 85% [609, 610]. É altamente específica, com vários estudos relatando especificidades de até 95% [567, 609,611]. É menos sensível, variando de 30% a 73% [609, 610]. Vários sistemas de pontuação endoscópica foram descritos, como o sistema Lund-Kennedy e suas modificações [612-614]. A con-

Figura 5.3.28. *Delphi: É um instrumento de QOL importante para o tratamento da RSC ?*

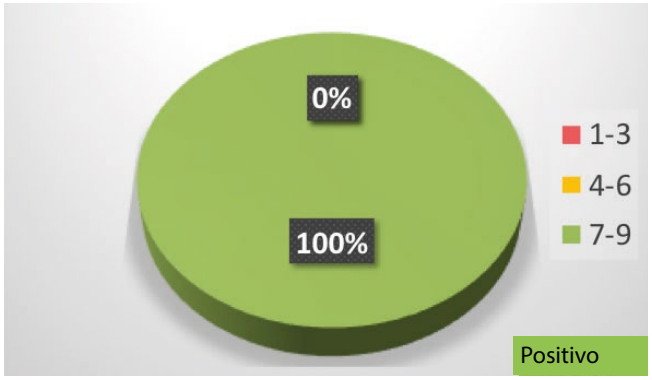


Figura 5.3.29. *Delphi: Se você usasse um instrumento geral de qualidade de vida relacionado à saúde, qual você usaria para a RSC *?*

SF-36	12 (48%)
SNOT-22	6 (24%)
EQ-5D	6 (24%)
SF12	4 (16%)
None	1 (4%)
VAS	1 (4%)

* Várias opções dadas por alguns participantes.

Figura 5.3.30. *Delphi: Se você usar um instrumento específico de qualidade de vida rinológico relacionado à saúde, qual você usaria para RSC *?*

SNOT-22	21 (84%)
SNOT não especificado	2 (8%)
CRS-PRO	1 (4%)
SNOT20	1 (4%)
RSDI	1 (4%)
VAS	1 (4%)

* Nem todos os participantes responderam.

fiabilidade entre avaliadores é variável, com alguns aspectos do exame com alta pontuação e outros com menos, embora a concordância geral entre avaliadores seja boa [615].

Recentemente, uma revisão sistemática analisou a precisão da endoscopia nasal no diagnóstico de rinossinusite crônica (RSC) em comparação com a tomografia computadorizada (TC) dos seios paranasais. Dezesseis estudos observacionais ou retrospectivos foram incluídos, resultando em uma alta correlação [r = 0,85; Intervalo de confiança de 95% (IC) (0,78-0,94), p <0,0001, I277%) entre endoscopia e tomografia computadorizada em termos de precisão diagnóstica para RSC. A sensibilidade e especificidade foram de 0,73 [IC95% (0,58-0,83)] e 0,77 [IC95% (0,69-0,85)], respectivamente. Em uma análise de subgrupo de estudos usando um limiar de escore endoscópico de Lund-Kennedy ≥2, a área sob a curva de resumo foi de 0,881 e a sensibilidade e especificidade foram de 0,84 [IC95% (0,78-0,93)] e 0,79 [IC95% (0,37-0,96)], respectivamente [616].

Concluindo: a endoscopia nasal é uma parte essencial do exame rinológico e se correlaciona muito bem com a tomografia computadorizada dos seios paranasais em pacientes com RSC.

5.3.5.4 Teste de alergia

5.3.5.4.1 Fundamentação

O papel potencial da alergia na RSC foi discutido em 5.1.2.1.

5.3.5.4.2 Teste

A sensibilização na prática clínica regular pode ser medida com testes cutâneos ou com IgE sérica específica [450]. É importante perceber a diferença entre sensibilização a aeroalérgenos e rinite alérgica. Cerca de 60% da quantidade total de sessões de aeroalérgenos são clinicamente relevantes [617]. Dependendo do alérgeno, de 40% (barata) a 87-89% (grama, ácaros) das reações positivas do teste cutâneo de puntura (tamanho da pápula ≥3 mm) estão associadas a sintomas clínicos relatados pelo paciente quando expostos ao respectivo alérgeno. O risco de sintomas alérgicos aumentou significantemente com tamanhos de pápulas maiores para 17 dos 18 alérgenos testados [618].

Em circunstâncias excepcionais no diagnóstico da RSC, principalmente quando há alergias ocupacionais, o teste de alergias pode ser feito com provocação nasal ou conjuntival de alérgenos [619]. Os testes de desafio ao alérgeno nasal podem ser realizados pela aplicação direta da solução de extrato de alérgeno pulverizada na narina ou pela exposição à inalação de alérgeno na câmara de provocação. Diferentemente dos testes cutâneos, onde o alérgeno é aplicado de maneira uniforme, os desafios nasais baseiam-se na busca da dose de alérgeno responsável por uma resposta alérgica verificada, começando com uma dose mais baixa de alérgeno e aumentando o tempo de dose até a resposta ser alcançada. Várias diretrizes para a padronização dos testes de desafio de alérgenos nasais foram publicadas, sendo o mais recente o documento de posicionamento da EAACI em 2018, que sugere medidas padronizadas de aplicação e resultados para provar resposta positiva ao alérgeno [620]. O teste de provocação conjuntival também é uma opção para provar a resposta alérgica no órgão-alvo, pois o olho também costuma estar envolvido na resposta ao alérgeno [621]. A eficácia diagnóstica do teste de provocação conjuntival foi de 89% em um estudo em que o desafio ao alérgeno nasal com ácaro da poeira doméstica foi usado como referência padrão, independentemente de o paciente apresentar sintomas oculares em exposição natural [622].

O diagnóstico de alergia in vitro baseia-se principalmente na detecção de IgE específica do soro para alérgenos no ar, o que pode confirmar os resultados do teste cutâneo de puntura e a presença de sintomas clínicos. O outro método in vitro é o teste de ativação de basófilos. Os métodos in vitro não são sensíveis à medicação dos pacientes com anti-histaminas, não correm risco de reações sistêmicas a alérgenos e são mais confortáveis para os pacientes, pois não resultam em efeitos colaterais observados após o teste cutâneo de puntura e após desafios nasais ou conjuntivais. Isso é muito importante para o diagnóstico de alergia em crianças. A IgE específica do soro geralmente se correlaciona com os resultados do teste cutâneo de puntura, e essa correlação é mais forte em pacientes com sintomas mais graves e maior concentração sérica total de IgE. No entanto, o teste cutâneo de puntura é mais sensível que a IgE específica no soro e, na maioria dos estudos, o teste cutâneo de puntura é usado como referência padrão, ao testar a precisão diagnóstica da sIgE. Os ensaios de IgE específicos disponíveis comercialmente não são totalmente compatíveis, e os resultados usando diferentes ensaios podem diferir em sensibilidade e especificidade, bem como no produtor e no alérgeno [623]. Diferentes empresas também produzem painéis de diagnóstico de IgE específica, para melhorar a velocidade e reduzir o custo do diagnóstico se muitos alérgenos precisarem ser testados. Esses painéis de mistura para os alérgenos aerotransportados mais comuns são utilizados há anos e sua sensibilidade e especificidade podem ser de moderadas a altas (70,8 e 90,7, respectivamente) [624]. Provavelmente, isso será ainda mais pronunciado no futuro, uma vez que os regulamentos atuais da UE provavelmente produzirão uma redução nos alérgenos diagnósticos disponíveis no mercado para o teste cutâneo de puntura e para o teste intradérmico [625]. Provavelmente, isso induzirá a mudança para um pAINHI mais amplo de diagnóstico in vitro de sIgE. É esperado um maior desenvolvimento de diagnósticos moleculares in vivo por meio dos componentes proteicos para diagnóstico (CRD = componente-resolved diagnosis). O CRD permite identificar componentes moleculares de alérgenos únicos responsáveis pela reação alérgica. Pode ajudar a distinguir os sintomas clínicos resultantes da exposição a alérgenos daqueles que podem ser atribuídos à reatividade cruzada. A IgE sérica total não tem muito valor no diagnóstico da rinite alérgica e pode ser útil para discriminar pacientes que são elegíveis para o tratamento anti-IgE. Na urticária crônica e na asma, os níveis séricos totais de IgE e sua alteração parecem prever a resposta ao tratamento com omalizumabe [626, 627].

O teste de ativação de basófilos (BAT = basophil activation test) é um teste funcional de IgE baseado em citometria de fluxo que detecta a ativação de basófilos na presença de alérgeno e IgE específica. O BAT mede a expressão de marcadores de ativação na superfície basocelular que são ativados devido à reticulação de anticorpos IgE ligados ao receptor de IgE de alta afinidade (FcεRI). Imita as condições que levam à reação de hipersensibilidade do tipo I. O uso do BAT no diagnóstico de alergia na RSC é limitado.

Para resumir, a história clínica apoiada pelo teste cutâneo de puntura provavelmente continuará sendo o padrão-ouro do diagnóstico de alergia das vias aéreas superiores, por algum tempo, pois possui sensibilidade e especificidade aceitáveis. Os avanços esperados do diagnóstico molecular in vitro podem mudar de tendência, devido à tecnologia aprimorada que permite um diagnóstico mais rápido em um pAINHI mais amplo de alérgenos. Por outro lado, complicações relacionadas à disponibilidade de extratos ou moléculas diagnósticas de alérgenos também podem mudar a preferência do diagnóstico para diagnósticos in vitro. Nos casos de difícil diagnóstico, as provocações nasais e conjuntivais testam como procedimentos in vivo, e o BAT como procedimento in vitro, podem ajudar no estabelecimento do diagnóstico final; no entanto, nos diagnósticos da RSC, esses testes raramente são necessários.

5.3.5.5 Avaliação do olfato

5.3.5.5.1 Fundamentação

Foi relatada perda de olfato em 60 a 80% dos pacientes com RSC [463,467]. O comprometimento olfativo é significantemente pior em pacientes com RSCcPN e a perda do olfato está associada a maior inflamação eosinofílica no tecido do pólipo nasal (o que não foi mostrado no fenótipo RSCsPN) [628]. Além dos pólipos nasais, a asma, a DREA, a cirurgia prévia e a idade demonstraram ser fatores predisponentes para uma maior perda de olfato [465, 629].

5.3.5.5.2 Testes

O comprometimento do olfato é um sintoma que afeta diferentemente os pacientes com RSC em termos de gravidade do distúrbio olfativo do que o caso da rinite ou outra doença nasossinusal inflamatória [470]. O aumento da perda de olfato e menos flutuação está associado ao aumento da gravidade da doença nasossinusal. Por esse motivo, é importante avaliar o olfato de forma subjetiva e objetiva em pacientes com RSC. Como eles geralmente não estão totalmente cientes de sua deficiência ou pelo menos não conseguem estimar a gravidade da perda do olfato, recomenda-se o uso de testes de olfato para avaliar objetivamente esse distúrbio [450, 630, 631]. Os testes também podem ser úteis durante o acompanhamento do paciente com RSC, principalmente para monitorar os resultados do tratamento anti-inflamatório ou cirúrgico. Muitos testes olfativos estão disponíveis, mas muito poucos são bem validados ou usados regularmente, com um elevado número de observações nas últimas décadas, especialmente em pacientes com RSC [463]. Os mais utilizados são o UPSIT norte-americano [629], sua versão curta (SIT, B-SIT) e o Sniffin'Sticks europeu [632]. Existem vários outros testes [449]. A maioria dos testes utilizados em todo o mundo são testes de identificação pura (por exemplo, UPSIT) ou testes compostos, onde a identificação é complementada por uma tarefa de discriminação e um limite olfativo (por exemplo, versão estendida do Sniffin'Sticks). Eles também diferem significantemente no consumo de tempo (4-25 minutos), o que depende principalmente do número de itens e aspectos testados [633]. Para a maioria desses testes, a confiabilidade teste-reteste é alta e o custo do teste é mais ou menos o mesmo [634, 635]. Todos os testes de identificação têm vieses culturais, que é a principal razão para o grande número de testes diferentes. Houve avanços recentes para superar isso com testes de cheiro culturalmente imparciais e universalmente utilizáveis [636]. No entanto, no paciente com sintomas suspeitos de RSC que se queixam de comprometimento do olfato, a abordagem diagnóstica da avaliação olfativa também deve incluir endoscopia rígida do nariz, que pode diferir entre possíveis causas de perda inflamatória olfativa. A presença de pólipo ou tumor endonasal detectado na endoscopia pode ajudar a explicar o declínio do olfato, ou pode ser apenas obstrutivo ou inflamatório. No entanto, devido à interação dos epitélios sensoriais com a inflamação no nariz, a etiologia exata e o nível de comprometimento do olfato podem ser misturados e nem sempre inteiramente devido à inflamação, obstrução mecânica ou dano epitelial olfativo devido à inflamação repetida. Se o nível subjetivo e psicofísico de perda do olfato não se correlacionar com o achado endoscópico, pode levantar suspeita de um tumor nasossinusal ou na base do crânio que não foi observado na endoscopia. Essa suspeita deve levar à tomografia computadorizada e ressonância magnética da base do crânio e do cérebro e, se houver uma queixa olfativa, independentemente da endoscopia, é necessário realizar testes psicofísicos. As imagens com ressonância magnética ou tomografia computadorizada (TC) podem excluir tumores e aneurismas olfativos e hipofisários e detectar volume reduzido de bulbo olfativo e profundidade de sulco olfativo reduzida na perda congênita do olfato [637-639]. Em relação à parosmia, diferentes estudos mostram diferenças morfológicas [640, 641] e funcionais na ressonância magnética e na ressonância magnética funcional [642]. No entanto, ainda não existe uma ferramenta disponível para avaliar com segurança a presença de distorções olfativas em um único paciente, além de alguns questionários [643].

Os testes de olfato são classificados em testes de limiar (liminar) e supra-limiar (supraliminar) [644]. Nos testes de limiar, os sujeitos detectam a concentração mínima do odorante testado. Esses testes geralmente usam álcool feniletílico e n-butanol como substância odorante, mas podem ser feitos para qualquer substância. O tempo de teste no teste de limiar de detecção para uma pessoa com cheiro normal é de cerca de 15 minutos e tende a ser menor para indivíduos com disfunção olfativa. O teste é feito começando com concentrações mais baixas com

um aumento gradual até que a dose minimamente percebida seja atingida, o que deve ser confirmado várias vezes. Um tipo menos comum de teste de limiar é o teste de limiar de reconhecimento, em que o limiar de percepção é combinado com o reconhecimento de odor. O teste de discriminação olfativa inclui um exame com três desafios de odor, onde dois são iguais e o terceiro é diferente (princípio "encontre o ímpar"). O sujeito do teste deve reconhecer os diferentes odores no conjunto. Os testes de limiar podem ser úteis em pacientes com RSC, onde os pacientes com maior concentração de limiar ainda podem estar se saindo bem nos testes de supra-limiar. Em testes compostos, como o Sniffin'Sticks, um padrão de resultados de testes com limiar baixo, mas pontuações acima do limiar normal foram repetidamente identificados como bastante típicos para comprometimento olfativo relacionado à RSC [464, 645].

Os testes de supra-limiar são usados muito mais comumente do que o limiar e baseiam-se na identificação de diferentes odores em concentrações muito mais altas que o limiar. Esses testes geralmente são desenvolvidos como um pAINHI de diferentes odores, que estimulam a resposta olfativa ou trigeminal. Os painéis de odores contêm de 8 a 40 odores e, em alguns testes, são aplicados nas duas narinas. O consumo de tempo depende principalmente do número de odores no pAINHI e varia de 4 a 30 minutos. Os sujeitos testados reconhecem o odor através de uma resposta de escolha forçada [646]. O examinador testa o sujeito com uma sequência de estímulos de odor conhecidos, que são apresentados ao sujeito testado, que precisa reconhecer o odor certo entre vários descritores oferecidos como resposta. O examinador geralmente oferece 3-4 distratores diferentes como resposta ao odor apresentado, e o sujeito deve escolher uma única resposta. O teste do olfato deve ser culturalmente ajustado, o que significa que os odores no pAINHI testados e as respostas oferecidas devem ser reconhecidos e familiares à grande maioria da população que será testada. Apenas alguns dos testes de olfato integram testes liminar e supraliminar (versão completa do Sniffin'Sticks, teste do Centro de Pesquisa Clínica Connecticut Chemosensory, Barcelona Smell Test-24, T&T olfatômetro) [647-649].

Vários ensaios testaram a compatibilidade ou a correlação dos resultados dos diferentes testes de olfato nos mesmos indivíduos (normal e hipósmico). Esses estudos confirmam a compatibilidade dos resultados com diferentes testes. Os testes europeus comumente usados tentam diferenciar indivíduos testados em anosmia, hiposmia e normosmia com algumas discrepâncias dentro do grupo hipósmico. No entanto, todos os testes foram capazes de diferenciar anosmia de normosmia [650]. Comparado a uma ou duas décadas atrás, existem muitos testes psicofísicos bem validados e especialmente amplamente utilizados disponíveis [651, 652]. É geralmente admitido que o valor de uma pontuação individual obtida em um único paciente é mais significativo quanto melhor o teste utilizado. Portanto, é importante testar sempre que possível com testes psicofísicos padronizados e usar uma quantidade suficiente de odores.

Um número menor de odores de teste pode reduzir o custo e o tempo gasto. No entanto, introduz, com base na distribuição dos dados normativos, um certo grau de falta de confiabilidade. Tais testes curtos devem ser usados apenas para fins de triagem [653, 654].

Os testes de identificação devem ser usados exclusivamente com um paradigma de escolha forçada descrito anteriormente por duas razões: indivíduos hipósmicos são melhores e potencialmente dão dicas sobre falsificação ou agravamento.

O teste retronasal está combinando o teste do olfato e do paladar, que está próximo de testar o sabor. Esses testes aplicam substâncias de teste transoralmente ou na língua. O olfato retronasal é muitas vezes mais bem preservado na RSC com pólipos em comparação com o olfato ortonasal [476]. O uso de olfação retronasal pode fornecer informações suplementares para uma possível deficiência olfativa inflamatória relacionada. Embora muitos relatórios tenham sido publicados, ainda não há teste retronasal disponível comercialmente. No entanto, houve uma recente tentativa europeia de um teste retronasal autoconstruído [655].

A medição objetiva da função olfativa pode ser realizada com potenciais relacionados a eventos olfativos. Esta ferramenta de diagnóstico é capaz de confirmar a ausência de respostas cerebrais específicas olfativas a um determinado estímulo olfativo e, portanto, suspeita de anosmia. No entanto, esses potenciais não fazem parte da rotina de processamento e consomem muito tempo. Seu uso é amplamente restrito à pesquisa e ao conhecimento médico.

Para o grupo de direção do EPOS2020 não estava claro se era essencial fazer um teste de olfato na apresentação inicial aos cuidados secundários/ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.31.).

Não é essencial fazer um teste de olfato na apresentação inicial aos cuidados secundários/ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa normal na endoscopia (Figura 5.3.32.). Para o grupo de direção do EPOS2020 não estava claro se era essencial fazer um teste de olfato na RSC após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico em cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.33.).

5.3.5.6 Medidas objetivas do fluxo aéreo nasal e da patência

5.3.5.6.1 Fundamentação

A rinossinusite crônica é caracterizada por obstrução nasal crônica e o comprometimento da QVRS na RSC também está frequentemente relacionado a distúrbios do sono e fadiga crônica [656], que podem estar relacionados a distúrbios do sono. Por outro lado, outros distúrbios das vias aéreas superiores apresentam sintomas que se sobrepõem à RSC, como adenoides aumentadas (obstrução nasal, distúrbios do olfato) e refluxo faringolaríngeo (gotejamento pós-nasal, tosse crônica). Na obstrução nasal, distúrbios do sono e refluxo faringolaríngeo, a investigação das vias aéreas superiores pode ajudar a distinguir cada distúrbio e suas comorbidades.

Pontos-chave | O que há de novo desde o EPOS 2012

- A autoavaliação da função olfativa não é confiável. Os sintomas olfativos devem ser avaliados por meio de um teste psicofísico do olfato e não apenas na história.
- Essas pontuações dos testes avaliam objetivamente a extensão do déficit olfativo e são valiosas para o acompanhamento (pós-op, possíveis questões médico-legais).
- Existem muitos testes padronizados e devem ser usados preferencialmente em vez de dispositivos criados por eles mesmos.

5.3.5.6.1 Avaliação da patência nasal

Além da endoscopia nasal (ver 5.3.5.2.), A patência nasal pode ser avaliada objetivamente com pico de fluxo nasal inspiratório (PNIF = peak nasal inspiratory flow), rinomanometria (anterior ativa) (AAR) e rinometria acústica (RA). Todos esses métodos são padronizados há anos e seus resultados estão relacionados à sensação subjetiva de patência nasal [450, 657-660]. Os métodos mais recentes são a dinâmica de fluidos computacional [661] que atualmente é usada principalmente para fins de pesquisa [661-664].

Os diferentes testes são amplamente discutidos no documento de posição europeu sobre ferramentas de diagnóstico em Rinologia [450]. O método objetivo mais simples para medir a patência nasal é o pico de fluxo nasal inspiratório [665-668]. Ele mede simultaneamente uma ou ambas as narinas durante a inspiração máxima e a melhor das três tentativas é tomada como a medida objetiva da patência nasal. Essa medida se correlaciona melhor com a patência nasal subjetiva [669, 670] e a QV após a CENS [645]. PNIF e AAR têm um poder semelhante e significativo para discriminar doenças de indivíduos saudáveis [671, 672]. O PNIF também se correlaciona bem com a RA [673]. Além disso, esse método tem a vantagem de ser o mais barato e o mais funcional, no sentido de medir os desafios de exposição à vida real, como exercício [674], aspirina [675-677] ou desafio de alérgenos [620]. A fraqueza do método PNIF é que ele não localiza o ponto mais estreito da obstrução nasal (como a rinometria acústica). Também é influenciado pela colapsibilidade da válvula nasal, que pode ocorrer apenas no fluxo aéreo máximo. O teste objetivo das vias aéreas foi utilizado para avaliar a patência nasal em pacientes com RSC na fase de diagnóstico [678, 679], assim como na avaliação do tratamento [670, 680-682].

5.3.5.7 Testes histopatológicos

5.3.5.7.1 Biópsias

5.3.5.7.1.1. Fundamentação

Confirmar o diagnóstico, auxiliar na endotipagem de doenças inflamatórias e para fins de pesquisa.

Figura 5.3.31. *Delphi: É essencial fazer um teste de olfato na apresentação inicial aos cuidados secundários ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa anormal na endoscopia?*

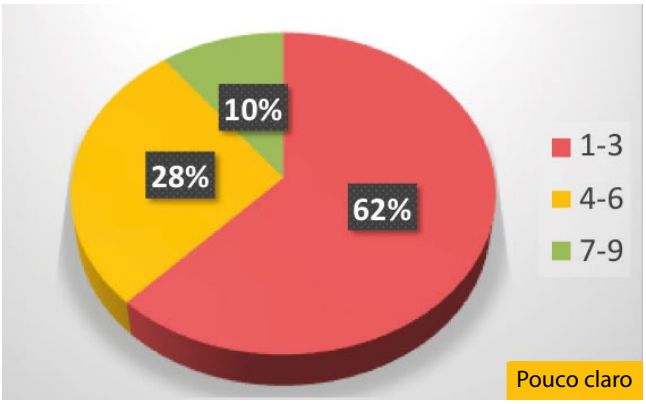


Figura 5.3.32. *Delphi: É essencial fazer um teste de olfato na apresentação inicial para a atenção secundária/ORL em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal ?*

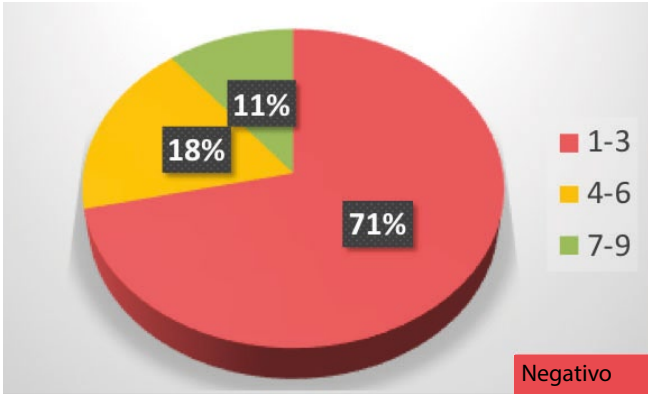
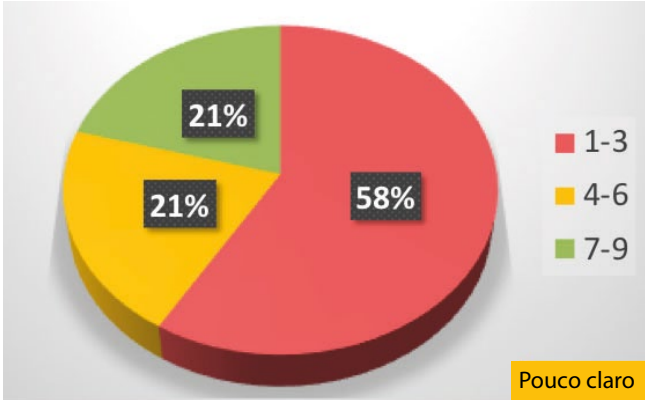


Figura 5.3.33. *Delphi: É essencial fazer um teste de olfato na RSC após uma falha no tratamento médico ou cirúrgico adequado no atendimento secundário/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia?*



Fornecer tecido não macerado e adequado para análise. Explorar o diagnóstico diferencial (inflamação, hamartoma adenomatoide epitelial respiratório (REAH = respiratory epitelial adenomatoide hamartoma), infecção, granuloma / vasculite, tumor).
Confirmar possíveis mecanismos etiológicos ou patogênicos (tipo e gravidade da inflamação, composição celular, por exemplo, eosinófilos, elementos bacterianos e fúngicos).
Para determinar a natureza do relacionamento, por exemplo, fungo invasivo ou não invasivo.
Direcionar potenciais terapias, por exemplo, imunobiológicos.

5.3.5.7.1.2. Técnica

As biópsias nasais podem ser realizadas em ambulatório sob anestesia local ou na sala de operações [450]. A escolha depende de vários fatores, incluindo o motivo da realização da biópsia e o tamanho da biópsia necessária. Para fins de pesquisa, a biópsia deve ser realizada com facilidade, sem dor e com uma taxa mínima de complicações. Para o diagnóstico clínico, a necessidade de tamanho suficiente da amostra deve ser equilibrada com a carga para o paciente. É importante que a biópsia não seja esmagada pelo cirurgião ou pelo enfermeiro. Isso pode ser conseguido com uma pinça Fokkens específica [683] ou com pinça fenestrada [684] ou na sala de operações com tesoura [685]. Pequenas biópsias para fins de pesquisa podem ser retiradas da concha nasal inferior após anestesia local [683, 684]. Para avaliação microscópica de luz, as amostras de biópsia podem ser incorporadas no composto Tissue-Tek II OCT em uma cápsula de gelatina e congeladas imediatamente. Foi demonstrado que as biópsias podem ser retiradas com segurança da mucosa olfativa sem afetar a função nasal ou o olfato [686]. Com o advento da instrumentação alimentada por microdebridador, havia preocupações iniciais de que o tecido seria inadequado para a análise histológica. No entanto, Zweig et al. mostraram em um pequeno estudo prospectivo e cego (15 casos cobrindo uma série de doenças) que não houve perda significante de características morfológicas no tecido passado pelo microdebridador [687].
Na rinossinusite, onde o diagnóstico clínico é baseado em critérios bem estabelecidos no atendimento especializado (sintomas definidos + endoscopia e/ou imagem), a confirmação histopatológica da inflamação na mucosa do seio removida cirurgicamente é muito alta, embora existam poucos estudos de alta qualidade. Dois estudos retrospectivos do Reino Unido publicados há 20 anos avaliaram os achados histopatológicos do RSCcPN (n = 344 e 2021, respectivamente) [688, 689] e confirmaram o diagnóstico em 95% e 98,5%. Diagnósticos errôneos em papilomas invertidos incluídos, doença granulomatosa e malignidade em <1%. Diamantopoulos e cols. Recomendaram histologia de rotina em todos os casos, com o argumento de que os custos médico-legais superaram os custos do serviço, enquanto Kale et al. concluíram apenas pólipos bilaterais pela primeira vez e quaisquer pólipos unilaterais devem ser submetidos à histologia, mas que, implicitamente, a histologia de rotina subsequente não era necessária [688, 689]. Uma coorte retrospectiva semelhante dos EUA analisou 380 pacientes consecutivos (casos unilaterais e de microdebridadores excluídos), compreendendo 180 RSCsPN e 200 de RSCcPN [690]. Dois casos de RSCsPN aparente apresentaram sarcoidose nasossinusal e no grupo RSCcPN houve cinco papilomas invertidos, dois carcinomas, uma rinossinusite fúngica invasiva e uma sarcoidose. Esta discrepância diagnóstica foi encontrada em 1,1% dos RSCsPN e 4,5% de RSCcPN e exame de rotina de tecido de pólipo nasal foi recomendado.
No entanto, dois estudos mais recentes [do Canadá (prospectivo) e dos Países Baixos (retrospectivo)] descobriram que apenas <0,5% teve um diagnóstico histopatológico inesperado após uma cirurgia endoscópica sinusal de rotina para RSC [691, 692]. Yeh et al. calcularam que 217 casos precisavam ser rastreados para descobrir uma doença inesperada, cujo custo era> US$ 19.000. Van der Boer et al. consideraram o material das operações de 1944, das quais apenas duas apresentaram um diagnóstico inesperado (papiloma invertido em cada caso) e questionaram a necessidade de histologia de rotina. Uma revisão sistemática foi realizada por Wong et al. avaliar a utilidade da exame histopatológico rotineira na RSCcPN, que incluiu seis estudos, dos quais apenas Yeh et al. foi prospectivo. Dos 3772 pacientes, 3751 apresentavam diagnóstico patológico clínico e pré e pós-operatório de pólipos nasais inflamatórios com uma proporção de concordância de 99,44%. No geral, foram identificados 18 diagnósticos benignos inesperados e três malignos inesperados (0,48 e 0,08%, respectivamente). O número necessário para a triagem foi 210 e 1258, respectivamente, e o custo para buscar um diagnóstico benigno inesperado foi de US$ 14.557 e US$ 87.2 04 para uma malignidade inesperada. Apesar desse baixo rendimento, os autores concluíram que não havia evidências convincentes para interromper o exame histológico de rotina [693].
Portanto, o tecido representativo removido na cirurgia em RSC aparentemente sem complicações deve ser submetido a biópsia e exame histopatológico ou apenas em casos que levantem suspeitas como doença unilateral, mucosa friável, crostas, secreção serossanguinolenta.
As evidências da literatura não são fortes, mas nos casos de RSC bilateral sem outras características clínicas pertinentes, os médicos devem julgar o envio de amostras de pólipos para exame histopatológico, em vez de enviar rotineiramente todos os pólipos de cada vez. No entanto, existem boas razões médico-legais para confirmar o diagnóstico inicial em todos os casos e o tecido pode ser cada vez mais importante para a endotipagem com suas implicações terapêuticas. Por exemplo, para avaliar eosinófilos no tecido, especialmente quando se considera usar os biológicos.
A subfenotipagem e endotipagem pelo grau de infiltração eosinofílica e outros critérios histológicos estão ganhando atração [694-697] e levou ao desenvolvimento de protocolos institucionais para amostragem, armazenamento e processamento de amostras em estreita colaboração com patologistas. A RSC eosinofílica (RSCe) requer quantificação dos números de eosinófilos, isto é,

número / campo de alta potência (HPF) que varia na literatura (8-12 / hpf). A amostragem foi descrita como 'aproximadamente as três coleções mais densas de eosinófilos no estroma' [694] ou 'o número médio de eosinófilos na mucosa contados no HPF (× 400) nas três áreas mais densas com infiltrado celular abaixo da superfície epitelial" [698]. Estratificação adicional pode ser feita entre aqueles com 10-100 eosinófilos por HPF em duas ou mais áreas e aqueles com> 100 eosinófilos por H PF em duas ou mais áreas [694]. Em uma revisão sistemática de 11 artigos relatando alta eosinofilia tecidual associada à recorrência, um valor de corte> 55 eosinófilos / HPF mostrou a maior sensibilidade (0,87; IC95%, 0,82-0,91), especificidade (0,97; IC95%, 0,93-0,99) e Odds Odds Ratio (232,7; IC95%, 91,0-595,1) [699]. Isso não foi afetado por outros fatores considerados em uma análise de meta-regressão e, portanto, foi proposto como uma ferramenta útil para o diagnóstico do RSCe. Uma revisão sistemática de 71 artigos, considerando o exame histopatológico da mucosa do seio humano coletada in vivo em pacientes com RSC, foi realizada para determinar se havia marcadores histopatológicos específicos de inflamação que ajudam a distinguir entre os vários subgrupos de RSC e se tais marcadores poderiam servir como indicadores prognósticos [700]. As técnicas utilizadas para a análise incluíram microscopia de luz, imuno-histoquímica, hibridação in situ, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, imunoensaios, transferência de Western e citometria de fluxo. Vinte e oito consideraram achados histopatológicos que podem ser indicadores prognósticos na RSC e quarenta e quatro avaliaram biomarcadores inflamatórios nos vários subgrupos da RSC. A quantidade de infiltração eosinofílica e a intensidade geral da resposta inflamatória estavam intimamente relacionadas ao prognóstico e gravidade da doença, informações quantificáveis apenas pela microscopia de luz e não requerem técnicas específicas de imuno-histoquímica. Houve discrepâncias nas metodologias e resultados da imuno-histoquímica, pelo que não foi possível uma metanálise dos marcadores inflamatórios, mas os autores concluíram que estudos futuros eram necessários para determinar seu papel como indicadores de prognóstico ou metas para terapia personalizada.

A estreita colaboração entre cirurgião, radiologista e patologista sustenta a amostragem ideal de tecido, especialmente quando existe doença coexistente na RSCcPN, por exemplo, papiloma invertido ou hamartomas adenomatoides epiteliais respiratórios (REAH) [701, 702].

Uma variedade de técnicas de coloração específicas, imuno-histoquímica e microscopia a laser de varredura confocal (CSLM) acoplada a uma sonda de hibridização in situ por fluorescência (FISH) pode ajudar em análises mais refinadas [697, 703, 704]. Para fins de pesquisa, também são utilizadas técnicas mais avançadas, como (RT) PCR, microarrays [282,705, 706].

A distinção entre formas invasivas e não invasivas de rinossinusite fúngica depende da presença ou ausência de hifas fúngicas na mucosa (seção 9.6). Podem ser necessárias colorações especiais para fungos das secreções, por exemplo, Gomori e metenamina de prata combinadas com a presença de cristais de Charcot Leyden e marcada eosinofilia na RSFA [707]. Nas formas fúngicas invasivas agudas, a biópsia por congelação pode auxiliar na confirmação, com sensibilidade de 87,5% e especificidade de 100% [708]. A doença fúngica invasiva granulomatosa e crônica deve ser confirmada pelo exame histopatológico, mas a PCR pode ser útil se os elementos fúngicos não puderem ser detectados pela exame histopatológico [709]. Um estudo recente envolvendo 76 pacientes com suspeita de rinossinusite fúngica, incluindo formas invasivas crônicas, mostrou que a exame histopatológico nesses casos apresentava sensibilidade <20%, enquanto a PCR apresentava sensibilidade de 35%. No entanto, a doença fúngica foi comprovada em menos da metade dos casos suspeitos e o resultado foi calculado após considerar todos os procedimentos diagnósticos (coloração, cultura, exame histopatológico e PCR) [709]. O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer exame histopatológico / biópsia na apresentação inicial ao tratamento otorrinolaringológico / tratamento secundário com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente da mucosa ser anormal ou normal na endoscopia, mas suas respostas não eram claras sobre se isso era essencial após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figuras 5.3.34., 5.3.35., 5.3.36.).

5.3.5.7.2 Outra amostra nasal

5.3.5.7.2.1. Fundamentação

Além do tecido nasossinusal, as secreções nasais e as células também podem fornecer informações diagnósticas e terapêuticas. As técnicas mais comuns são lavado nasal, sucção nasal, inserção de compressas nasais, escovação ou raspagem nasal, sendo a escolha determinada pela necessidade de marcadores inflamatórios, células nasais para citologia ou cultura ou função ciliar.

5.3.5.7.2.2 Técnicas

As secreções nasais assoadas são o método mais fácil de coletar secreções nasais simplesmente assoando o nariz e coletando o muco em recipientes estéreis diretamente ou deixando os participantes soprarem nos tecidos [710]. Este método é útil em crianças, mas a amostra geralmente é pequena.

No lavado nasal, o líquido é introduzido no nariz por um certo tempo e depois recolhido, com suas secreções nasais associadas. É fácil de executar e bem tolerado. Geralmente, 2-10mL de solução salina, cloreto de sódio a 0,9% (NaCl) à temperatura corporal, é instilado com uma seringa e o paciente é solicitado a não engolir o líquido enquanto a cabeça está reclinada. Após aproximadamente 10 segundos [711-714], a cabeça é dobrada para frente e o lavado nasal coletado em recipientes estéreis. Volumes menores de solução salina iso a levemente hipertônica (0,9-1,8%) podem ser instilados com um spray nasal [712]. Inflar o balão de um tubo de traqueostomia pediátrica na narina tem sido descrito para reduzir a perda do lavado nasal [715].

Também estão disponíveis dispositivos de aspiração nasal estéreis com reservatório. O muco pode ser aspirado e congelado

Figura 5.3.34. *Delphi: É essencial fazer biópsia histopatológica na apresentação inicial em cuidados secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*

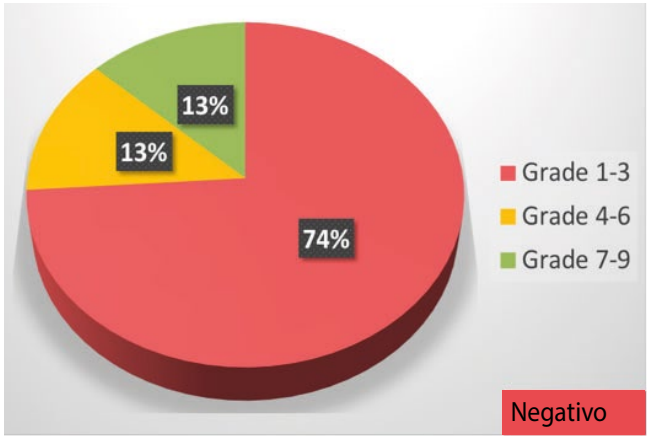


Figura 5.3.35. *Delphi: É essencial fazer biópsia histopatológica na apresentação inicial em cuidados secundários em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal?*

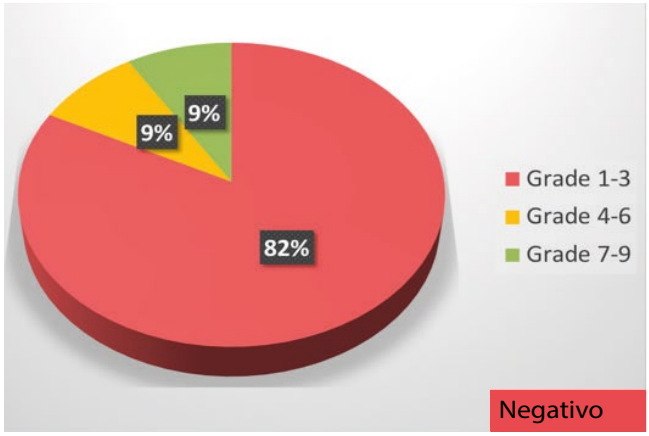
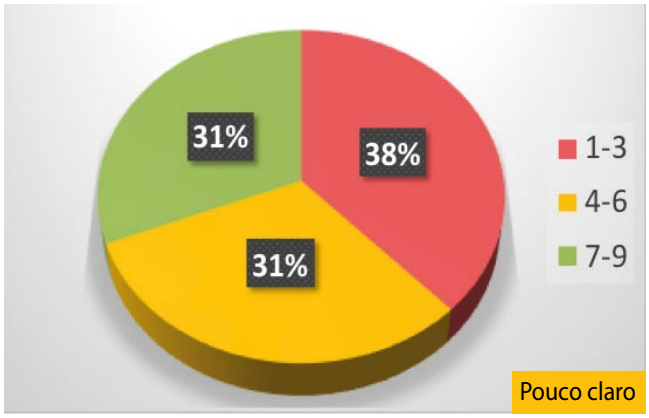


Figura 5.3.36. *Delphi: É essencial realizar a biópsia histopatológica na RSC após falha do tratamento médico ou cirúrgico apropriado nos cuidados secundários/ ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia?*



diretamente de -80 a -90°C antes do processamento posterior ou de uma quantidade conhecida de solução salina tamponada com fosfato (PBS) ou agentes similares que possam parar. atividade química como proteólise no muco [716]. A técnica é bem tolerada, possui a vantagem de estímulo mínimo e/ou trauma na mucosa e pode ser realizada sob controle endoscópico [717].

O tampão nasal pode ser usado para absorver secreções nasais de diferentes áreas da cavidade nasal (por exemplo, meato inferior ou médio) sendo pesadas antes e após a inserção no nariz. As embalagens são deixadas no local por cinco minutos e depois são colocadas em um tubo cônico, lavadas em NaCl e espremidas mecanicamente (por exemplo, com uma seringa), depois lavadas novamente e centrifugadas a 1500 g por 10 min a 4°C para se obter todas as secreções [717]. Uma vantagem desse método é a clara discriminação de lados em comparação às técnicas de lavagem, mas a técnica é desconfortável e irrita a mucosa. Outra técnica usa embalagens reticuladas de espuma de poliuretano (a 60 e 110 poros por polegada (PPI)) que podem absorver secreções melhor do que as embalagens padrão com menos estímulo da mucosa [718].

A escovação nasal pode ser realizada com uma escova macia estéril (escova brônquica) no meio ou inferior e depois colocada em tubos contendo um meio de crescimento apropriado. O material é desalojado por oscilação e o conteúdo é centrifugado a 400 g por 10 minutos. Uma amostra de células é obtida e o sobrenadante pode ser descartado ou o muco que ele contém pode ser usado para análises posteriores [719]. A raspagem nasal também pode ser obtida usando um pequeno copo plástico descartável (Rhinoprobe), que é mais confortável para o paciente e mais preciso que o esfregaço [720]. O material pode ser espalhado sobre uma lâmina, fixo e seco, seguido de coloração, geralmente com Wright-Giesma ou Cresol-Red-O.

As amostras obtidas por escovação ou com o Rhinoprobe também podem ser usadas para medir a frequência do batimento ciliar ou realizar microscopia eletrônica de particular importância no diagnóstico da discinesia ciliar primária (ver 5.3.5.9). Várias anormalidades podem ser observadas na ultraestrutura ciliar, incluindo ausência total ou parcial dos braços de dineína, organização aberrante dos braços de dineína e/ou desorientação, mas também podem ser observadas em alguns casos de doença ciliar secundária. Portanto, a avaliação por microscopia eletrônica pode apoiar o diagnóstico de DCP, mas não é 100% sensível ou específico. O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer citologia (escovação ou lavagem) na apresentação inicial aos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia, mas suas respostas não eram claras se isso era essencial após a falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.37., 5.3.38., 5.3.39.).

5.3.5.8 Exames de sangue

5.3.5.8.1 Fundamentação

Até recentemente, a maioria dos exames de sangue em pacientes com RSC era para diagnosticar imunodeficiências e vasculites com manifestações nasossinusais. No entanto, recentemente, as opções de tratamento com imunobiológicos enfatizaram mais os marcadores da doença do tipo 2, embora até hoje não tenhamos conhecimento de biomarcadores que possam prever a resposta a produtos biológicos na RSC [721].

As imunodeficiências podem ser a causa ou um fator contribuinte na RSC (ver 5.1.2.4. Deficiências imunológicas e 9.2 Imunodeficiências e seu papel na RSC). O teste da função imune em todos os pacientes que apresentam RSC é quase certamente injustificado, pois é provável que produza mais resultados positivos falsos do que positivos verdadeiros. No entanto, recomenda-se que os recursos clínicos listados abaixo sejam usados para identificar os pacientes que necessitam de alguma forma de teste imunológico.

A deficiência de imunoglobulina mais comum na população em geral é a deficiência de IgA, com prevalência entre 1: 173 e 1: 3024 [722]. A maioria dos pacientes são assintomáticos, mas uma deficiência de IgA parece predispor os doentes a rinossinusite e alergias [723].

A RSC secundária à hipogamaglobulinemia pode se apresentar a um rinologista de maneira idêntica à RSC idiopática. Existem algumas características clínicas que podem elevar a suspeita: associação com infecções do trato respiratório inferior (pneumonia, particularmente se recorrente ou bronquiectasia) e recalcitrância a tratamentos padrão (e recorrência particularmente rápida dos sintomas após a interrupção dos antibióticos).

5.3.5.8.2 Testes

5.3.5.8.2.1. Marcadores de doença de tipo 2

Os principais biomarcadores usados no momento para definir a doença do tipo 2 são eosinófilos, níveis de IgE e, em alguns centros mais especializados, periostina. Outros biomarcadores estão atualmente sob investigação e podem fornecer mais orientações no futuro. Existem algumas evidências mostrando que os eosinófilos são um marcador substituto razoável para a doença do tipo 2 e que os eosinófilos no sangue são um biomarcador razoável para prever RSC eosinofílica com ou sem pólipos nasais [695, 724, 725]. Verificou-se que a contagem sanguínea de eosinófilos está significantemente correlacionada com os escores endoscópicos de Lund-Mackay CT e Lund-Kennedy em pacientes com pólipos nasais (r = 0,335, p = 0,010 e r = 0,444, p = 0,001, respectivamente) [724].

A análise de curva característica operacional do receptor previu eosinofilia tecidual alta em níveis de eosinófilos no sangue acima de 0,24109 / L [sensibilidade 70,9%, especificidade 78,4%, área sob a curva (AUC): 0,792, p <0,01]. A RSCe foi prevista em eosinófilos acima de 4,27% do CMI total (sensibilidade 64,1%, especificidade 88,5%, AUC 0,779; p <0,01; valor preditivo positivo 89,2%, valor preditivo negativo 62,2%, valor preditivo negativo 62,4%, razão de verossimilhança positiva 5,57 e razão de chances

Figura 5.3.37. *Delphi: É essencial fazer escovação citológica ou lavagem na apresentação inicial em cuidados secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*

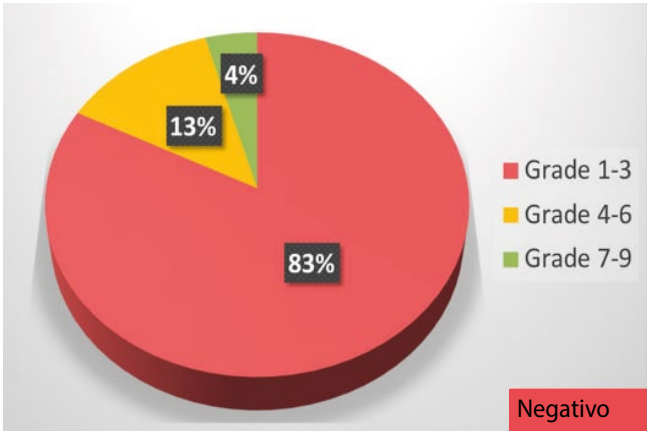


Figura 5.3.38. *Delphi: É essencial fazer escovação citológica ou lavagem na apresentação inicial em cuidados secundários em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal?*

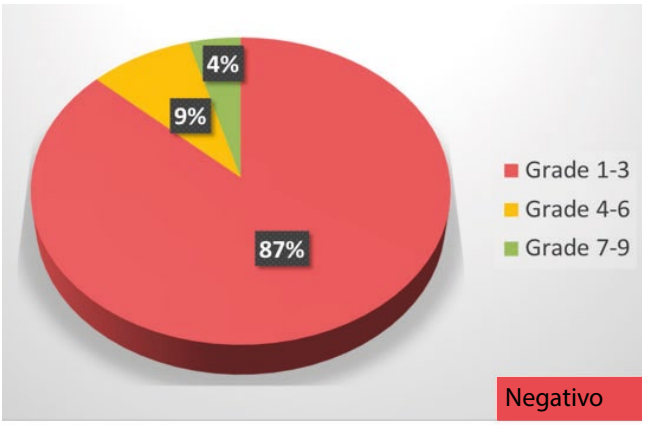
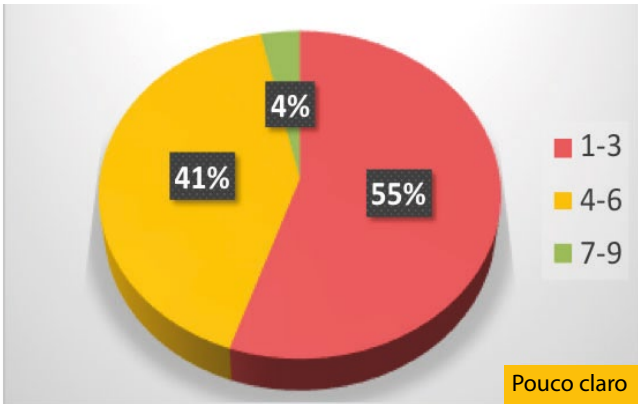


Figura 5.3.39. *Delphi: É essencial fazer escovação citológica ou lavagem na RSC após falha do tratamento médico ou cirúrgico apropriado nos cuidados secundários otorrinolaringológicos com sintomas continuados e mucosa anormal?*



de diagnóstico 13,71) [695]. Um ponto de corte da razão entre eosinófilos no sangue> 0,24 109 / L ou eosinófilos> 4,27% do CMI total foi proposto por Ho et al. [695].

Para o grupo de direção do EPOS2020 não estava claro se era essencial avaliar a eosinofilia sérica na apresentação inicial ao tratamento secundário/ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia ou após falha de tratamento clínico apropriado ou cirúrgico em cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.40.,5.3.41., 5. 3,42.).

O tratamento anti-IgE demonstrou ser eficaz no tratamento de RSCcPN (ver 6.1.14). Há associação entre níveis aumentados de IgE total, IgE específica e inflamação eosinofílica nos PNs, o que pode ser relevante na fisiopatologia da polipose nasal [726]. O aumento da IgE sérica foi descrito em um subconjunto de pacientes com DREA [727]. Um corte sérico de IgE no valor de 96 kU / L mostrou ser um mau preditor de RSCcPN (44% no grupo RSCcPN versus 28% no RSCsPN e 30% nos controles) [728].

Para o grupo de direção do EPOS2020 não estava claro se era essencial medir a IgE total na apresentação inicial aos cuidados o secundários/ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia ou após falha de tratamento clínico adequado ou cirúrgico em cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.43., 5.3.44., 5.3.45.).

A periostina é uma proteína da matriz extracelular e uma proteína matricelular que é capaz de ativar células ligando moléculas de integrina aos receptores celulares, promovendo a remodelação tecidual. Pode ser um biomarcador importante para exacerbações da imunidade de tipo 2 e inflamação alérgica das vias aéreas [729]. Foi estabelecido que a periostina é uma molécula a jusante de interleucina (IL) -13 e que pacientes asmáticos com alta periostina sérica reagem mais favoráveis aos anticorpos anti-IL-13 (lebrikizumab) e anticorpos anti-IgE (omalizumab) [730]. Metilprednisolona e omalizumab reduziram significantemente os níveis séricos de periostina em pacientes com RSCcPN [731].

A periostina sérica foi o único biomarcador entre os testados para detectar a presença de pólipos nasais e correlacionou-se significantemente com o escore de Lund-Mackay em pacientes com rinossinusite crônica e asma [732]. Os níveis médios de periostina no soro foram marcadamente elevados em pacientes com RSC versus controles. Além disso, os níveis médios de periostina foram significantemente maiores em pacientes com RSC com pólipos nasais em comparação com aqueles sem pólipos [728, 733]. No estudo de Maxfield et al. os níveis de periostina não se correlacionaram com sexo, histórico de tabagismo, DREA, uso de esteroide por via oral no período de um mês após a cirurgia, uso de spray nasal com esteroide tópico ou número de operações sinusais anteriores [733].

5.3.5.8.2.2. Imunoglobulina

Não está claro quanto do teste imunológico deve ser realizado pelo rinologista antes do encaminhamento a um imunologista, e essa decisão pode refletir o conhecimento e a experiência in-

Figura 5.3.40. *Delphi: É essencial avaliar a eosinofilia sanguínea na apresentação inicial ao tratamento secundário /ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa anormal na endoscopia?*

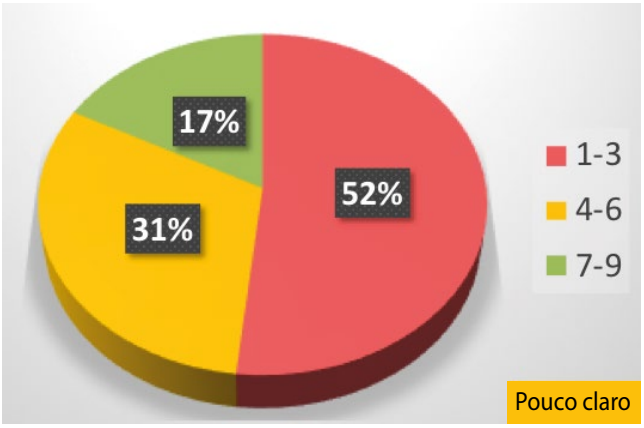


Figura 5.3.41. *Delphi: É essencial avaliar a eosinofilia sanguínea na apresentação inicial ao tratamento secundário /ORL em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal?*

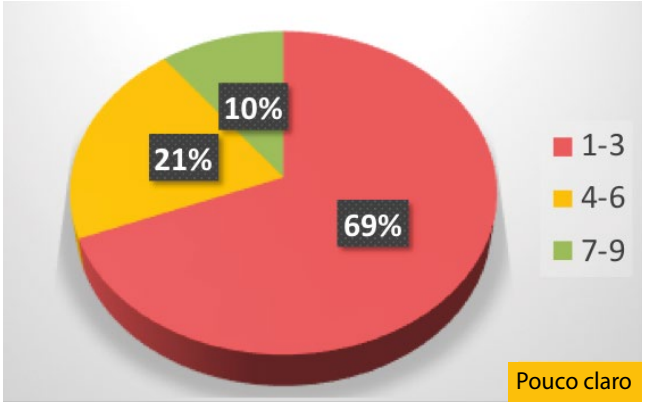
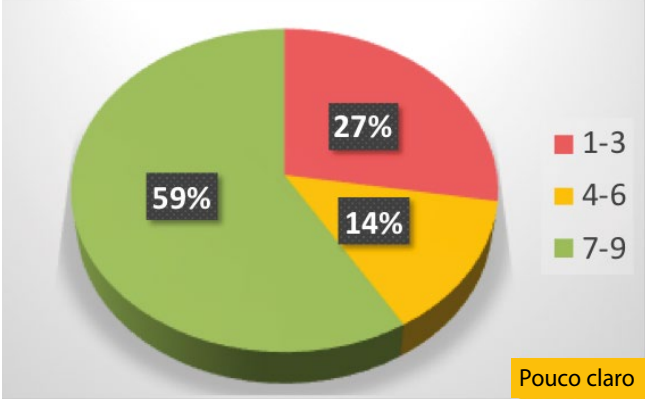


Figura 5.3.42. *Delphi: É essencial avaliar a eosinofilia no sangue na RSC após falha do tratamento médico ou cirúrgico apropriado em / atenção secundária/ ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia?*



dividual do rinologista. Para pacientes com RSC com suspeita de imunodeficiência humoral devido às características de sua apresentação ou sua resposta ao tratamento, a medição dos níveis séricos de imunoglobulina (IgA e IgG) é a principal investigação. A melhor abordagem para confirmar o diagnóstico de um distúrbio por deficiência de anticorpos é a medição de títulos de anticorpos específicos para soro (geralmente IgG) em resposta a antígenos da vacina. Essa abordagem envolve imunizar um paciente com antígenos proteicos (por exemplo, toxoide tetânico) e antígenos polissacarídeos (por exemplo, pneumococo) e avaliar os níveis de anticorpos pré e pós-imunização [734]. Se os níveis forem normais, mas a suspeita de imunodeficiência humoral for alta, o encaminhamento a um imunologista clínico é ideal. Estudos adicionais, como a citometria de fluxo, podem ser organizados por um especialista na interpretação desses testes.

O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer um teste objetivo de imunodeficiência na apresentação inicial aos cuidados secundários/ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia.

Suas respostas não eram claras sobre se isso era essencial após a falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.46., 5.3.47., 5.3.48.).

5.3.5.8.2.3. Teste para vasculite

As vasculites com manifestações nasossinusais geralmente, mas nem sempre, envolvem múltiplos órgãos. Rinite, sinusite, perfuração septal e epistaxe são as características nasais mais comuns relacionadas a essas doenças. Existem duas vasculites relativamente comuns no trato nasossinusal:

Granulomatose com poliangeíte (GPA, anteriormente granulomatose de Wegener) e granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA, anteriormente síndrome de Churg-Strauss). Pacientes com granulomatose com poliangeíte (GPA) que afeta a cavidade nasossinusal geralmente apresentam sangramento persistente, crostas e obstrução e podem desenvolver perfuração septal. Às vezes, as manifestações dessa vasculite são limitadas à cavidade nasossinusal. O GPA está fortemente associado aos anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA) e, quanto mais generalizada e grave a apresentação, maior a probabilidade de o ANCA sérico ser positivo [735]. Nos casos limitados ao trato nasossinusal, o ANCA pode ser negativo, dificultando o diagnóstico. A combinação de características clínicas, sorologia positiva para ANCA, vasculite necrosante e inflamação granulomatosa na biópsia estabelecem o diagnóstico [736]. No entanto, as biópsias nasais geralmente não têm características específicas para essa condição para confirmar o diagnóstico e, portanto, podem ser necessárias biópsias de outros órgãos envolvidos. A granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA, anteriormente síndrome de Churg-Strauss) é uma vasculite necrosante de vasos pequenos e médios. Entre um amplo espectro de sintomas não pulmonares, as características nasais e nasossinusais são comuns e fazem parte dos critérios de diagnóstico do GEPA [737]. Essa condição

Figura 5.3.43. *Delphi: É essencial medir a IgE total na apresentação inicial aos cuidados secundário/ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa anormal na endoscopia?*

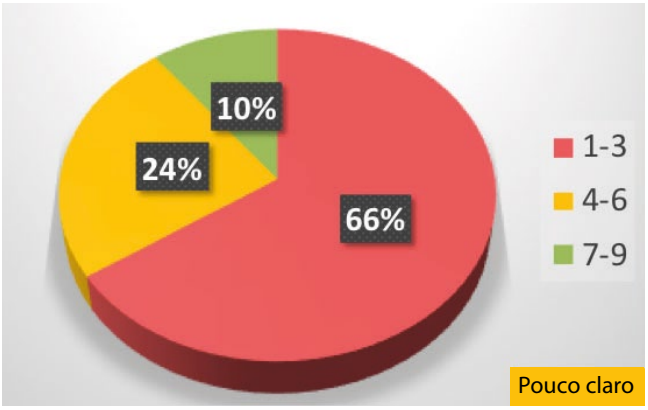


Figura 5.3.44. *Delphi: É essencial medir a IgE total na apresentação inicial ao tratamento secundário/ORL em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal?*

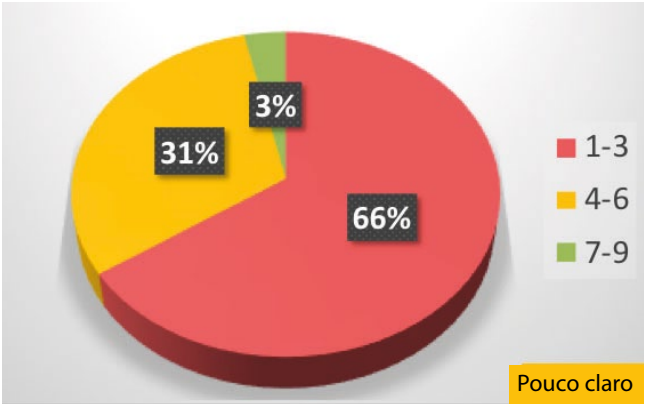
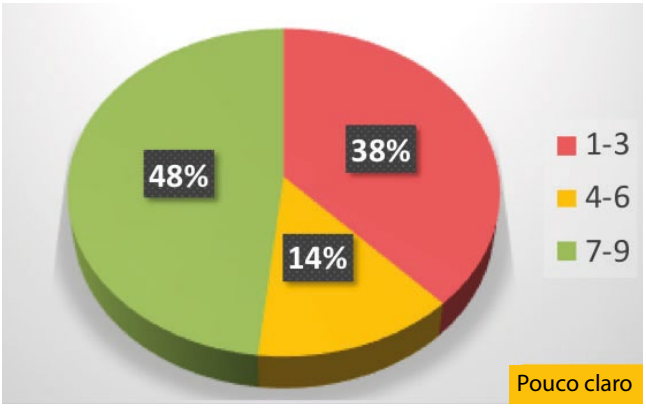


Figura 5.3.45. *Delphi: É essencial medir a IgE total na RSC após falha do tratamento médico ou cirúrgico apropriado nos cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia?*



geralmente se desenvolve em pacientes com asma de início adulto e a manifestação nasossinusal é rinossinusite crônica com pólipos nasais eosinofílicos. Muitos destes doentes têm também doenças do ouvido médio [738].

Anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCAs) são um grupo de autoanticorpos, principalmente do tipo IgG, contra antígenos no citoplasma de granulócitos e monócitos neutrofílicos. Eles são detectados como exame de sangue em vários distúrbios autoimunes, mas estão particularmente associados à vasculite sistêmica, as chamados vasculites associados à ANCA. Os ANCAs estão associados a vasculites de pequenos vasos, incluindo granulomatose com poliangeíte, poliangeíte microscópica, glomerulonefrite crescente necrosante imune à pauci-imune primária (um tipo de poliangeíte microscópica renal limitada), granulomatose eosinofílica com poliangeíte e vasculites induzidas por drogas. O c-ANCA direcionado a PR3 está presente em 80-90% da granulomatose com poliangeíte, 20-40% da poliangeíte microscópica, 20-40% da glomerulonefrite crescente imune à pauci-imune e 35% da granulomatose eosinofílica com poliangeíte. O c-ANCA (atípico) está presente em 80% da fibrose cística (com BPI como o antígeno-alvo) e na doença inflamatória intestinal, colangite esclerosante primária e artrite reumatoide (com anticorpos para múltiplos alvos antigênicos). O p-ANCA com especificidade de MPO encontra 35% de granulomatose eosinofílica com poliangeíte. O p-ANCA com especificidade para outros antígenos está associado à doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide, vasculite induzida por drogas, doença hepática autoimune, síndromes induzidas por drogas e infecções parasitárias. A cocaína e o levamisol, um adulterante comum da cocaína, podem causar vasculite positiva para ANCA [739-741]. O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer um teste objetivo para vasculite na apresentação inicial aos cuidados secundários /ORL com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia, mas suas respostas não eram claras sobre se isso era essencial após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figura 5.3.49., 5.3.50., 5.3.51.).

5.3.5.8.2.4 Teste para sarcoidose

A sarcoidose é uma doença complexa com múltiplas manifestações clínicas. Um caso suspeito de sarcoidose requer evidência clínica, radiológica e histológica de granulomas não caseosos. Os níveis séricos de interleucina-2 solúvel (sIL-2R), enzima conversora de angiotensina (ECA) e lisozima tornaram-se ferramentas úteis no diagnóstico da sarcoidose e na avaliação da atividade da doença, além da tomografia por emissão de fluorodeoxiglucose-pósitron (FDG-PET). O ECA sérico é o exame laboratorial mais utilizado na investigação de sarcoidose [742]. Níveis séricos elevados de ECA, IL-2R e lisozima estão geralmente associados a doenças mais agressivas e envolvimento de múltiplos órgãos [743].

5.3.5.8.2.5. Teste para DREA

O teste de provocação oral com aspirina é a investigação mais comum usada para identificar reações de hipersensibilidade à

Figura 5.3.46. *Delphi: É essencial fazer um teste objetivo de imunodeficiência na apresentação inicial em cuidados secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*

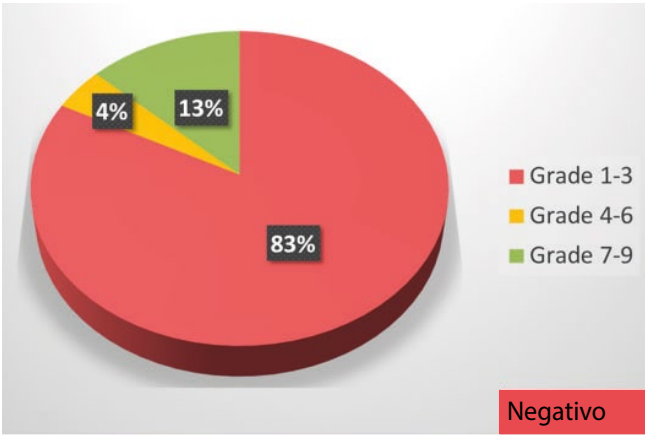


Figura 5.3.47. *Delphi: É essencial fazer um teste objetivo de imunodeficiência na apresentação inicial em cuidados secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia normal?*

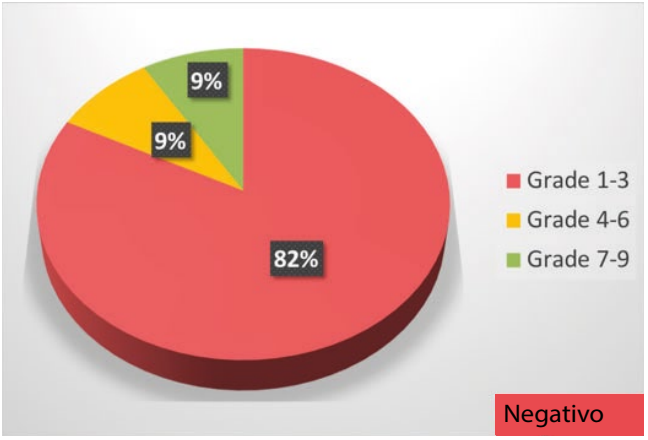
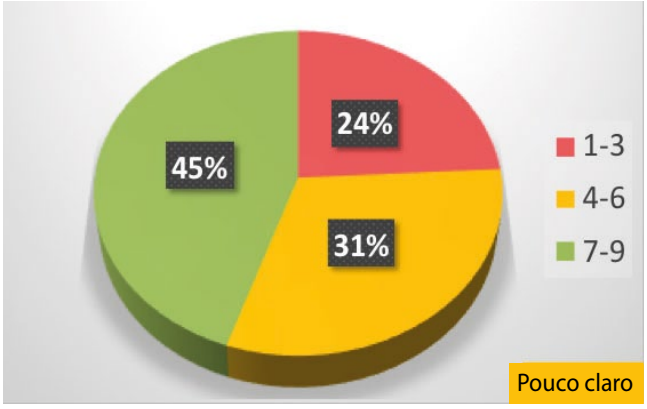


Figura 5.3.48. *Delphi: É essencial fazer um teste objetivo de imunodeficiência na apresentação inicial em cuidados secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*



aspirina (ver 5.3.5.14). Para obter detalhes sobre como executar, consulte a diretriz publicada recentemente pela EAACI: Diagnóstico e tratamento de doenças respiratórias exacerbadas por AINHs (DREA) [39]. No entanto, para os pacientes com maior risco de reações graves, o teste de ativação basofílica assistida por citometria de fluxo (FAST) e o teste eicosanoide funcional (FET) podem ser ferramentas úteis para elucidar o diagnóstico, se estiverem disponíveis [744, 745].

5.3.5.9 Microbiologia

5.3.5.9 1. Fundamentação

A amostragem microbiológica nasossinusal é importante na investigação diagnóstica de pacientes com rinossinusite. A importância dos micróbios na etiologia da rinossinusite bacteriana aguda (RSAB) é bem reconhecida [553], enquanto a avaliação na RSC é menos clara, mas é de crescente interesse, facilitada por técnicas de identificação aprimoradas [746, 747].

5.3.5.9.2 Testes

5.3.5.9.2.1. Técnicas dependentes da cultura

Aspirado sinusal

A punção do seio maxilar (MST = maxillary sinus tap) tem sido historicamente a técnica padrão-ouro para a obtenção de culturas sinusais, fornecendo uma amostra representativa do conteúdo antral com mínima contaminação nasal [748, 749]. Pode ser realizada sob anestesia local através do meato inferior ou da fossa canina, mas está frequentemente associada ao desconforto, com riscos potenciais de lesões orbitais, dentárias e nervosas e fornece apenas informações sobre o seio maxilar [748].

O seio esfenoidal também pode ser abordado diretamente para obter um aspirado para a cultura [750]. No passado, o seio frontal também era 'perfurado' através da parede anterior para obter uma amostra [751], mas isso é de maior magnitude, geralmente requer anestesia geral e geralmente faz parte de um procedimento cirúrgico terapêutico, em vez de ser puramente diagnóstico [752].

Swabs nasais

Os swabs nasais são o método de amostragem mais utilizado na cavidade nasal, pois são fáceis de usar, não invasivos e geralmente bem tolerados sem a necessidade de anestesia local. Entretanto, existe uma fraca correlação entre os swabs de cultura nasal / nasofaríngea não direcionada e endoscopicamente direcionada ao meato médio (EDMM), principalmente devido à contaminação do vestíbulo e da cavidade nasal. Os swabs EDMM mostram uma alta concordância com aspirados e culturas das punções maxilares [753-758] e, portanto, tornaram-se o principal suporte da amostragem microbiana em pacientes com rinossinusite (Tabela 5.3.7.). Uma metanálise confirmou que o swab EDMM é um método de cultura altamente sensível e preciso para a RSAB e pode ser mais sensível às punções do seio maxilar (MST), dada a presença de bactérias patogênicas não encontradas na lavagem antral [759]. Para bactérias patogênicas conhecidas para a RSAB e em comparação com o MST, o swab EDMM apresentou sensibili-

Figura 5.3.49. *Delphi: É essencial fazer um teste objetivo para vasculite na apresentação inicial em cuidados secundários com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*

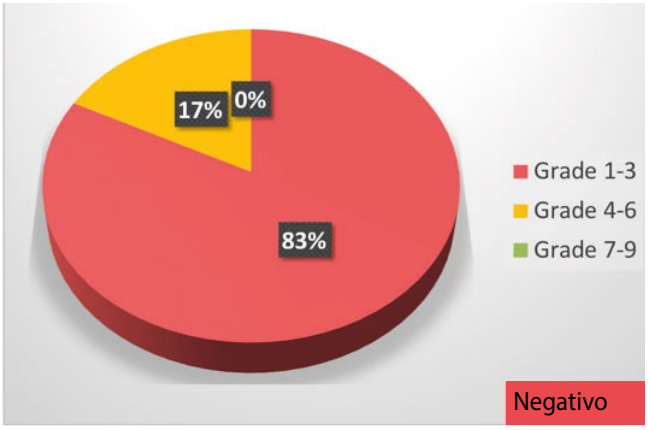


Figura 5.3.50. *Delphi: É essencial fazer um teste objetivo para vasculite na apresentação inicial em cuidados secundários em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC, mas endoscopia normal?*

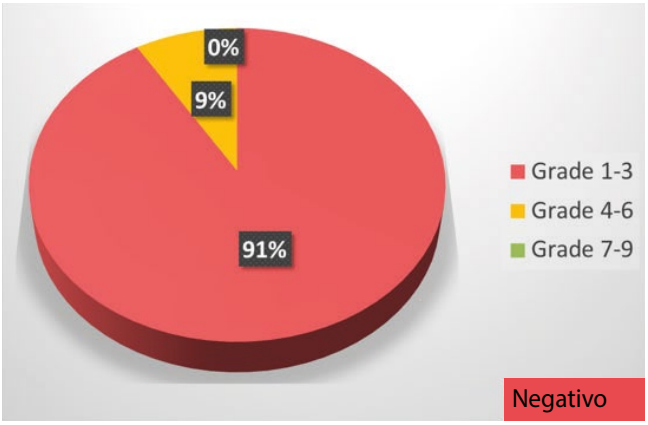


Figura 5.3.51. *Delphi: É essencial fazer um teste objetivo para vasculite na RSC após falha do tratamento médico ou cirúrgico apropriado nos cuidados secundários/ORL com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia?*

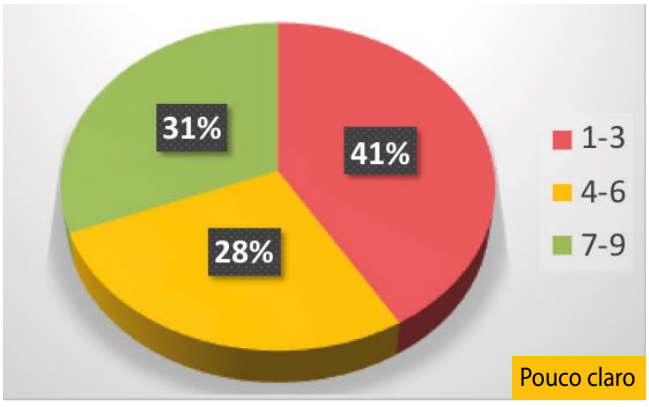


Tabela 5.3.7. Bacteriologia da rinossinusite. Correlação de meato média versus seio maxilar.

Autor, ano e referência	Número de amostras	Tipo de rinossinusite	Técnica	Concordância
Joniau 2005[756]	26	RSA	Swab endoscópico (MM) vs. Punção do seio maxilar	88.5%
Casiano 2001[755]	29	RSA (cuidados intensivos)	Cultura de tecido endoscópico (MM) vs. Punção do seio maxilar	60.0%
Talbot 2001[840])	46	RSA	Swab endoscópico (MM) vs. Punção do seio maxilar	90.6%
Vogan 2000[754]	16	RSA	Swab endoscópico (MM) vs. Punção do seio maxilar	93.0%
Gold and Tami 1997[841]	21	CRS	Punção endoscópica (MM) vs. aspiração durante ESS	85.7%
Klossek 1996[757]	65	CRS	Swab endoscópico (MM) vs. aspiração do seio maxilar durante ESS	73.8%

dade de 80,9%, especificidade de 90,5%, valor preditivo positivo de 82,6%, valor preditivo negativo de 89,4% e precisão geral de 87,0% (Intervalo de confiança de 95%, 81,3% -92,8%).

A metanálise mais recente de Smith et al. mostraram que patógenos bacterianos são recuperados por punção sinusal ou cultura de swab EDMM em 53% dos pacientes com suspeita de RSAB, com base em estudos que exigem que os pacientes atendam aos critérios clínicos, com a maioria dos estudos também exigindo confirmação radiográfica e/ou endoscópica. Há pesquisas limitadas sobre o quão representativas são os swabs de meato médio para os demais seios paranasais. Embora não seja um estudo comparativo direto, um estudo retrospectivo recente de Miller et al. [760] demonstrou diferentes patógenos em dois ou mais swabs de 40% dos pacientes submetidos a múltiplas culturas sinusais. Embora apenas 5% dos pacientes deste estudo tenham beneficiado clinicamente da alteração do antibiótico, isso sugere que as culturas bacterianas do meato médio podem não ser totalmente representativas de todos os seios.

Os swabs de cultura EDMM tornaram-se a base da amostragem microbiana em pacientes com rinossinusite.

Secreções nasais assoadas

As secreções nasais assoadas podem ser facilmente obtidas na atenção primária, principalmente em pacientes pediátricos, pois evitam o desconforto de um swab nasal. Os poucos estudos comparativos comparando o muco assoado com as técnicas de swab de cultura padrão sugerem uma alta taxa de concordância (> 90%) para a detecção de patógenos comuns das vias aéreas superiores quando há secreção nasal, mas, como era de se esperar, essa taxa reduz-se para menos de 50 %, mas na ausência de secreção óbvias [710, 761].

Lavado nasal e sinusal

O lavado nasal não é uma técnica precisa para a cultura do conteúdo sinusal devido à contaminação pela microbiota nasal e à penetração mínima do seio em um paciente não operado. Esses problemas podem ser contornados pela lavagem direta do seio através de um cateter de seio maxilar colocado endoscopicamente. Estudos comparando a lavagem direta do seio com swabs EDMM demonstraram maiores rendimentos bacterianos e aumento da recuperação de patógenos anaeróbicos usando a técnica anterior [762, 763] e essa técnica de amostragem pode ser facilitada pela tecnologia do balão, pois muitos dispositivos têm cateteres embutidos que podem ser usados para drenagem de lavagens e irrigação com antibióticos. A relevância clínica dos organismos anaeróbicos e a cultura e tratamento direcionados de seios isolados infectados ainda devem ser estudados.

5.3.5.9.2.2. Técnicas independentes de cultura

As abordagens padrão de cultura oferecem apenas uma gama limitada de condições definidas para o crescimento microbiano e, portanto, omite táxons que exigem condições alternativas, incluindo organismos de crescimento mais lento que são superados por uma gama limitada de fontes de nutrientes ou aquelas que dependem de cooperação para sobreviver in vivo (como relações de alimentação cruzada). A disparidade entre a identificação de micróbios por cultura e aqueles (viáveis, mas não cultiváveis ou difíceis de cultivar) identificados por métodos moleculares tem sido denominada "a grande anomalia na contagem de placas", com estimativas da porção não cultivável de comunidades microbianas variando entre 25% e 99% [764, 765].

Sequenciamento de próxima geração

As técnicas de sequenciamento da próxima geração permitiram a identificação de microrganismos anteriormente não identificáveis em estudos de rotina da cultura [450]. As amostras podem ser obtidas usando swabs microbianos protegidos e floculados ou por biópsia de tecido com alta concordância observada entre os dois (Bassiouni). O DNA é extraído das amostras obtidas e sequenciado usando iniciadores específicos para regiões genéticas conservadas dentro de microrganismos bacterianos ou fúngicos. Dutos sofisticados de bioinformática que fazem referência a bibliotecas microbianas conhecidas permitem uma identificação e quantificação relativa de todos os organismos presentes. Inicialmente uma ferramenta de pesquisa, essa tecnologia está agora disponível comercialmente para uso clínico. Estudos comparando análise direcionada à cultura e sequenciamento da próxima geração mostraram discordância significante, com a cultura do seio predizendo pobremente a microbiota residente [154]. Em comparações diretas entre resultados de abordagens de cultura e sequenciamento, as bactérias domi-

nantes identificadas na maioria dos pacientes por sequenciamento foram identificadas por cultura apenas aproximadamente metade das vezes. Dos táxons presentes em uma sequência relativa de abundância de 1%, apenas cerca de 5% também foram identificados por cultura, revelando a extensão das informações sobre táxons de menor abundância perdidas pela cultura clínica padrão. Isso pode explicar em parte a fraca resposta ao tratamento, apesar da antibioticoterapia direcionada à cultura. É possível que a incorporação de técnicas modernas independentes da cultura na prática clínica melhore os resultados do tratamento, mas são necessárias mais pesquisas. Técnicas futuras, particularmente na pesquisa em microbiologia sobre doenças inflamatórias das mucosas, como a RSC, incluem o sequenciamento de todo o DNA (metagenômica) ou todo o RNA transcrito (metatranscriptômica) ou a identificação de proteínas (metaproteômica) ou metabólitos (metabolômica) que devem fornecer maiores informações sobre a verdadeira diversidade e estrutura, bem como todo o potencial genético e a atividade in situ da microbiota associada à mucosa [746].

Resultados

Não há evidências de que a avaliação microbiológica de amostras nasais ou sinusais tenha algum impacto nos resultados da rinossinusite. 80% dos indivíduos com RSAB geralmente melhoram dentro de duas semanas sem tratamento [766] e não há evidências mostrando superioridade da antibioticoterapia direcionada à cultura sobre o tratamento empírico para essa condição. Embora evidências de baixo nível sugiram um possível papel da antibioticoterapia direcionada no tratamento de exacerbações agudas da RSC, não existem estudos de evidência de alto nível que apoiem o uso de antibióticos na RSC. Além disso, há uma escassez de literatura comparando os resultados do tratamento com antibióticos direcionado à cultura versus empírico para essa condição.

A amostragem microbiana para a RSAB não complicada não é recomendada rotineiramente.

Não há evidências de que a avaliação microbiológica de amostras nasais ou sinusais tenha algum impacto nos resultados da rinossinusite. Embora um antibiótico forneça um benefício pequeno, mas significativo, para resultados clínicos em adultos e crianças com RSAB (consulte 4.4.3.1. E 4.4.3.2.), a maioria dos pacientes sofre de RSA pós-viral em que antibióticos não são úteis (consulte 4.4.3.3 e 4.4.3.4) Além disso, não há estudos mostrando superioridade da antibioticoterapia direcionada à cultura sobre o tratamento empírico para essa condição.

Recomendações

A avaliação microbiológica não é recomendada rotineiramente no diagnóstico de rinossinusite. Na RSAB que não responde ao tratamento antimicrobiano empírico e aos corticosteroides nasais tópicos, o encaminhamento é recomendado a um especialista em otorrinolaringologia, onde procedimentos adicionais de diagnóstico, incluindo microbiologia, podem ser realizados. O papel da amostragem microbiana na RSC permanece incerto. São necessários estudos prospectivos para examinar a relevância das culturas microbiológicas de rotina e do tratamento com antibióticos em pacientes com RSC antes que recomendações sólidas possam ser feitas. É possível que a incorporação de técnicas modernas independentes da cultura na prática clínica melhore os resultados do tratamento, mas são necessárias mais pesquisas.

O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer microbiologia na apresentação inicial ao atendimento otorrinolaringológico / secundário com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia.

No entanto, ele não ficou claro sobre se era essencial fazer microbiologia na RSC após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas continuados e alterações na mucosa na endoscopia (Figuras 5.3.52., 5.3.53., 5.3.54.).

5.3.5.10 Teste de depuração mucociliar

5.3.5.10.1 Fundamentação

Por seu movimento coordenado, os cílios que revestem o epitélio das vias respiratórias transportam a camada de muco com partículas inaladas retidas da cavidade nasal em direção à hipofaringe. O transporte mucociliar (TMC) normal é essencial para a manutenção de cavidades nasossinusais saudáveis. Com infecção ou disfunção congênita dos cílios como na DCP, o TMC é inadequado ou ausente. Na DCP, a falta de TCM pode levar a RSC e bronquiectasia. Mucostase, hipóxia, produtos microbianos e mediadores inflamatórios tóxicos na RSC podem induzir alterações ciliares secundárias, ou seja, discinesia ciliar secundária (CDs), com subsequente inadequação do TMC [450].

O tempo de TMC é considerado normal abaixo de 15 minutos e deve ser inferior a uma hora. O teste da sacarina avalia o tempo necessário para experimentar um sabor doce após a colocação de uma partícula de sacarina de 1-2 mm na mucosa do concha nasal inferior, a 1 cm da extremidade anterior. O paciente deve sentar-se em silêncio, com a cabeça inclinada para frente e sem farejar, tossir, espirrar, beber ou comer durante a investigação. Alternativamente, pode-se monitorar o tempo necessário para que um corante como o azul de metileno seja transportado da mucosa do terço anterior da cavidade nasal em direção à hipofaringe. Outras substâncias, incluindo óxido de ferro marcado com tecnécio-99m, também foram usadas.

Como o tempo da TMC só pode ser medido em pacientes cooperativos com cavidades nasais pérvias e na ausência de doença mucosa grave, ele tem um valor diagnóstico limitado em certos pacientes. Também possui baixa sensibilidade e especificidade e requer investimento de tempo significativo. No contexto da relevância clínica do tempo de TMC, foi recentemente demonstrado que lavagens nasais, um tratamento comumente recomendado para qualquer condição nasossinusal, reduzem o tempo de TMC [767].

O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer um teste objetivo da função mucociliar na apresentação inicial aos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas

Figura 5.3.52. *Delphi: É essencial realizar microbiologia na consulta inicial ao Otorrinolaringologista diante de sintomas altamente sugestivos de RSC e mucosa anormal na endoscopia?*

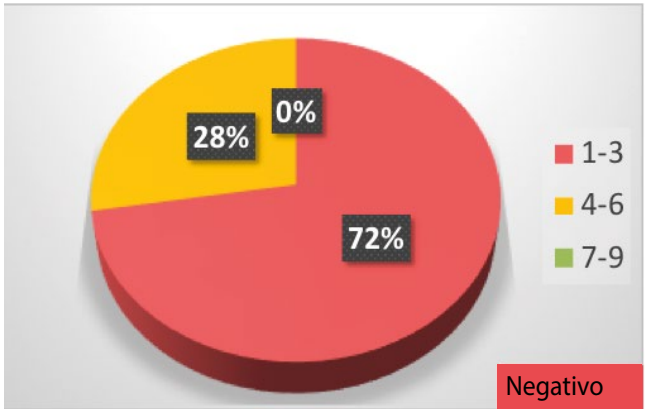


Figura 5.3.53. *Delphi: É essencial realizar microbiologia na consulta inicial a atenção médica secundária em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC com endoscopia normal?*

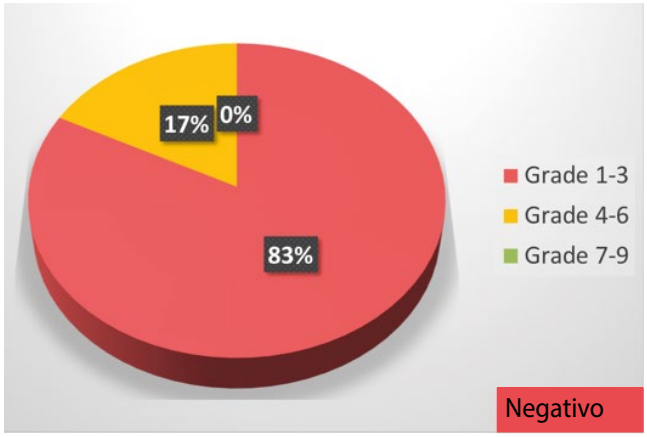
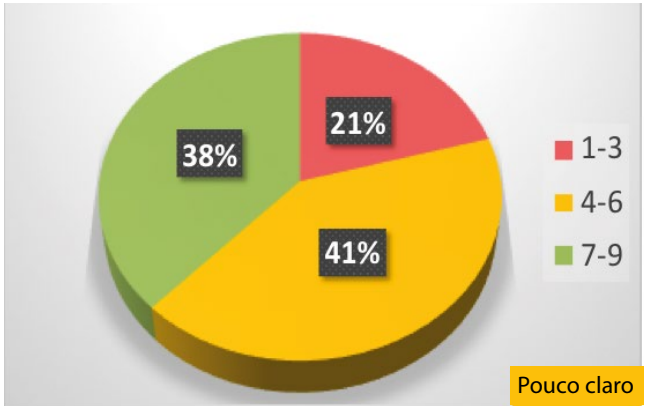


Figura 5.3.54. *Delphi: É essencial realizar microbiologia em RSC após falha do tratamento médico apropriado ou cirúrgico na atenção secundária com otorrinolaringologista diante de sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia?*



altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia, mas suas respostas não eram claras sobre se isso foi essencial após a falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figuras 5.3.55., 5.3.56., 5.3.57.).

5.3.5.11 Óxido nítrico nasal

5.3.5.11.1 Fundamentação

O óxido nítrico (NO) é um gás incolor e inodoro que está presente no ar expirado pela boca ou pelo nariz. O NO é produzido a partir de arginina e oxigênio pela óxido nítrico sintase (NOS). Existem formas neuronais e endoteliais expressas constitutivamente, bem como uma forma reduzida, a iNOS, que parece estar regulada no trato respiratório em resposta a sinais pró-inflamatórios. Os níveis expirados de NO (eNO) são elevados na asma eosinofílica e a medição disso tornou-se um padrão, mas ainda não é uma ferramenta difundida no diagnóstico e tratamento da asma. Pode potencialmente fornecer uma medida objetiva rápida e de baixo custo da inflamação das vias aéreas inferiores. A maior parte do NO é produzida nos seios, muito menos pela mucosa nasal e pelo trato respiratório inferior [450]. O NO e seus metabólitos são tóxicos para os microrganismos e provavelmente fazem parte do mecanismo de defesa inato do trato respiratório. O NO também pode estimular a frequência do batimento ciliar no epitélio e regular o tônus vascular nasal.

5.3.5.11.2. Precisão de diagnóstico

O NO nasal (nNO) pode ser medido em qualquer narina e não mostra variação diurna. A medição é rápida, reproduzível, viável e mais bem avaliada com um fluxo de aspiração de 700 ml / min durante a respiração por 10 segundos [768]. O zumbido durante a medição do nNO inicialmente aumenta os níveis consideravelmente em indivíduos saudáveis. Se forem obtidos valores baixos, a medição de nNO durante o zumbido pode aumentar a especificidade da medição [768]. Controles saudáveis geralmente têm níveis de nNO acima de 300ppb [769]. O teste nasal de NO usando manobras de fechamento palatino tem precisão diagnóstica semelhante à microscopia eletrônica e/ou teste genético para discinesia ciliar primária quando a fibrose cística foi descartada [770]. Valores de NO nasal abaixo de 77 ppb são muito sugestivos de DCP, mas valores mais altos são encontrados ocasionalmente. A FC também apresenta valores geralmente baixos (70-300 ppb), e a presença de pólipos nasais está associada a níveis significantemente mais baixos de nNO do que em pacientes com FC sem pólipos nasais [771] devido à obstrução dos seios. Assim, em pólipos nasais, os pacientes podem paradoxalmente ter baixo NO e normal ou alto eNO do tórax. O NO nasal é um teste sensível e específico para DCP em pacientes cooperativos (geralmente acima de cinco anos) com alta suspeita clínica para essa doença. Até certo ponto, também pode ser um complemento útil para um diagnóstico potencial de FC. Embora não seja comumente usada como uma ferramenta de diagnóstico específica na RSC, pode ser usada para monitorar a resposta ao tratamento nessas condições.

Figura 5.3.55. *Delphi: É essencial realizar um teste objetivo de função mucociliar na consulta inicial a atenção médica secundária diante de sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*

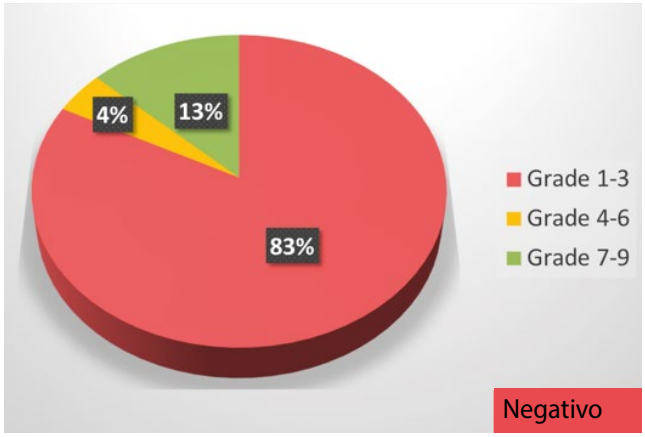


Figura 5.3.56. *Delphi: É essencial realizar um teste objetivo de função mucociliar na consulta inicial a atenção médica secundária em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia normal?*

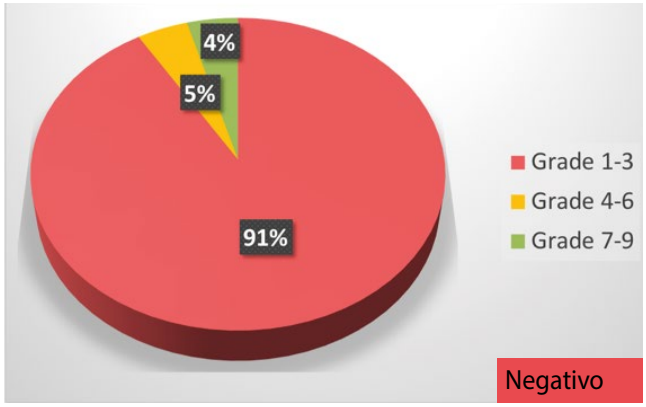
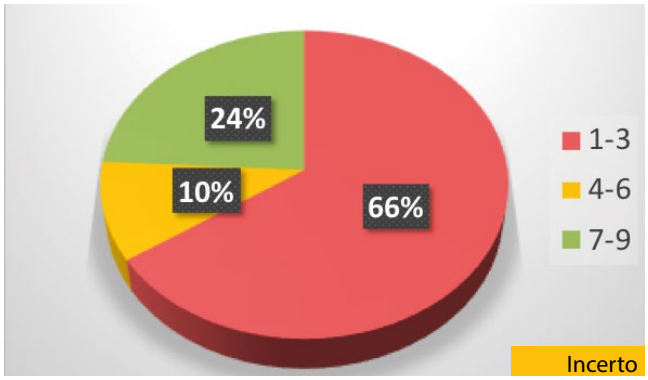


Figura 5.3.57. *Delphi: É essencial realizar um teste objetivo de função mucociliar em RSC após falha do tratamento médico apropriado ou tratamento cirúrgico na atenção secundária pelo otorrinolaringologista, diante de sintomas persistentes e mucosa anormal?*



5.3.5.12 Outros testes para DCP

5.3.5.12.1 Fundamentação

Nenhum teste ideal está disponível para o diagnóstico de DCP na prática de rotina [772]. Nos casos de suspeita de DCP em um paciente com RSC desde o nascimento, uma história familiar de DCP e/ou características associadas à síndrome de Kartagener (situs inversus e infertilidade), deve-se considerar testes diagnósticos da função ciliar pela avaliação da frequência de batimento ciliar (FBC), avaliação por microscopia eletrônica dos braços de dineína dos cílios e/ou avaliação dos cílios após a ciliogênese in vitro [450]. As células epiteliais colhidas podem ser avaliadas quanto à frequência de batimento ciliar (FBC) e a forma de onda ciliar analisada em detalhes por imagens de vídeo digitais de alta velocidade. A avaliação do FBC, bem como a avaliação de seu movimento coordenado, pode ser realizada por programas computadorizados usando uma análise Fast Fourier. Os valores normais do FBC variam de acordo com a metodologia utilizada, a idade do paciente e as condições de cultura. A demonstração de FBC normal e padrão de batimento exclui o diagnóstico de DCP. Recentemente, uma nova técnica para quantificação de FBC foi relatada usando imagens de microscopia de contraste de fase, estimando o movimento ciliar por meio de um algoritmo de fluxo óptico [773]. Em um centro de referência terciário, um terço dos pacientes encaminhados com suspeita de DCP foi diagnosticado com a doença [774].

Como essas técnicas não estão disponíveis na prática otorrinolaringológica de rotina, se deve confiar na medição dos níveis de nNO nos casos de suspeita de DPC; baixos níveis de nNO foram associados à DCP e, portanto, representam uma excelente ferramenta de triagem (veja acima). Além disso, recomenda-se o rastreamento de mutações genéticas que se sabe estarem associadas à DCP, bem como o aconselhamento genético [775].

5.3.5.13 Teste de suor

5.3.5.13.1. Fundamentação

A fibrose cística (FC), causada por mutações no gene do regulador da condutância transmembrana da FC (CFTR), continua apresentando desafios de diagnóstico. Recomenda-se que os diagnósticos associados às mutações da CFTR em todos os indivíduos, do recém-nascido ao adulto, sejam estabelecidos pela avaliação da função da CFTR com um teste de cloreto no suor [776]. O teste de cloreto no suor deve ser realizado de acordo com as diretrizes de procedimentos aprovadas publicadas em protocolos estabelecidos, como as Diretrizes CLSI 2009 (https://clsi.org).

5.3.5.13.2. Conselho das Diretrizes da Fundação de Fibrose Cística

Os recém-nascidos com triagem positiva, para aumentar a probabilidade de coletar uma amostra de suor adequada, devem fazer o teste bilateralmente e quando a criança pesar > 2 kg e tiver pelo menos 36 semanas de idade gestacional corrigida. Recém-nascidos com mais de 36 semanas de gestação e > 2 kg de peso corporal com triagem positiva ou teste genético pré-natal

Figura 5.3.58. *Delphi: É essencial realizar um teste objetivo para fibrose cística na consulta incial a atenção secundária diante de sintomas sugestivos de RSC e endoscopia anormal?*

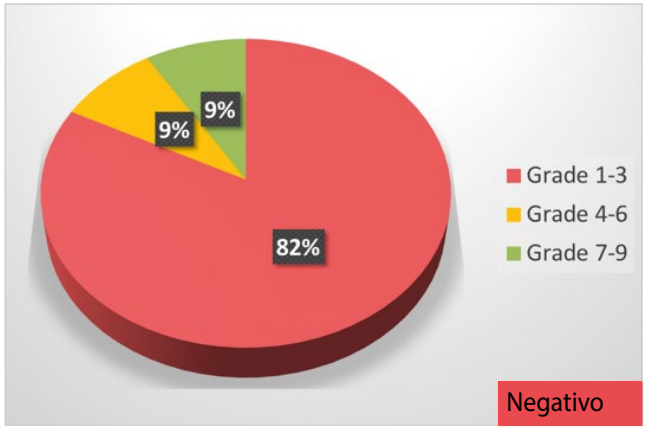


Figura 5.3.59. *Delphi: É essencial realizar um teste objetivo para fibrose cística na consulta inicial a atenção secundária em pacientes com sintomas altamente sugestivos de RSC e endoscopia normal?*

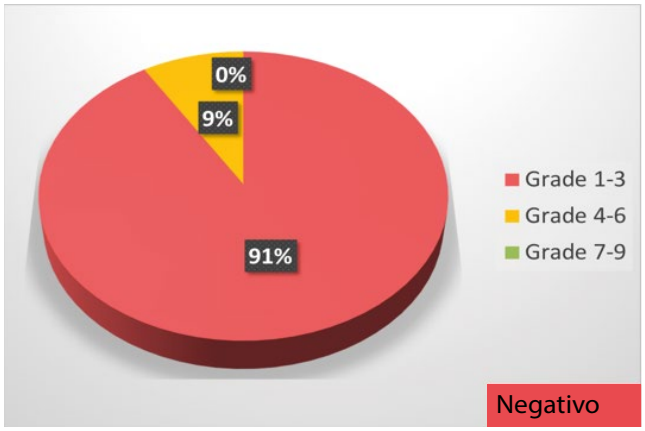
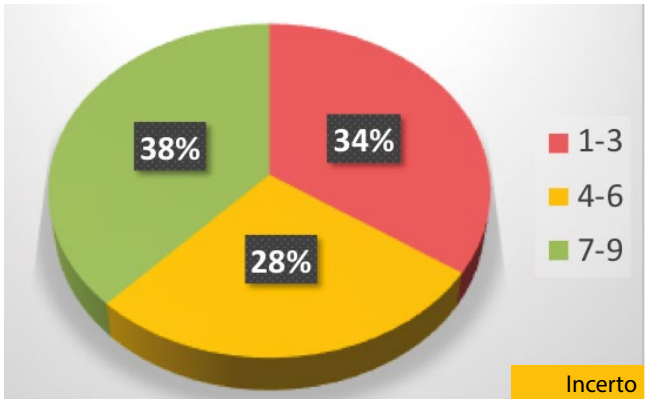


Figura 5.3.60. *Delphi: É essencial realizar um teste objetivo para fibrose cística em RSC após falha do tratamento médico apropriado ou tratamento cirúrgico na atenção secundária pelo otorrinolaringologista diante de sintomas persistentes e mucosa anormal na endoscopia?*



positivo, devem ser realizados testes de cloreto no suor o mais rápido possível após os 10 dias de idade, idealmente até o final do período neonatal (quatro semanas de idade).

Em lactentes com FC presuntiva identificada por meio de triagem neonatal, o tratamento com FC não deve ser adiado enquanto os esforços para estabelecer um diagnóstico de FC são iniciados. A análise do cloreto no suor deve ser realizada poucas horas após a coleta do suor. Em indivíduos com tela positiva para recém-nascido, características clínicas consistentes com FC ou histórico familiar positivo, um diagnóstico de FC pode ser feito se o valor do cloreto no suor for ≥60 mmol / L. Em indivíduos com tela positiva para recém-nascidos, um cloreto no suor <30 mmol / L indica que a FC é improvável.

Indivíduos com características clínicas que podem ser consistentes com FC e que possuem um cloreto no suor <30 mmol / L indicam que a FC é menos provável. Pode, no entanto, ser considerado se a evolução dos critérios clínicos e/ou a genotipagem da CFTR apoiarem a FC e não um diagnóstico alternativo. Indivíduos que apresentam tela positiva de recém-nascido, sintomas de FC ou história familiar positiva e valores de cloreto no suor na faixa intermediária (30-59 mmol / L) em duas ocasiões distintas podem ter FC. Eles devem ser considerados para análise de genes CFTR estendidos e/ou análise funcional de CFTR. Indivíduos que apresentam triagem positiva e atendem aos critérios de cloreto no suor para diagnóstico da FC devem ser submetidos a testes genéticos da CFTR se o genótipo da CFTR não estiver disponível no processo de triagem ou estiver incompleto [776].

O grupo de direção do EPOS2020 não considerou essencial fazer um teste objetivo para FC na apresentação inicial ao atendimento otorrinolaringológico / secundário com sintomas altamente sugestivos de RSC, independentemente de a mucosa ser anormal ou normal na endoscopia, mas suas respostas não eram claras sobre se isso era essencial após falha do tratamento clínico apropriado ou cirúrgico nos cuidados otorrinolaringológicos / secundários com sintomas continuados e mucosa anormal na endoscopia (Figuras 5.3.58., 5.3.59. e 5.3.60.).

5.3.5.13.3. Indicações e possibilidades de testes genéticos

O teste genético é usado principalmente para FC, discinesia ciliar primária (DCP) e, em menor grau, na rinossinusite crônica (RSC) [777]. A FC resulta de mutações no regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7. Normalmente, um mRNA de 6,5 kb codifica a CFTR, que é uma proteína de membrana integral de 1490 aminoácidos. É um canal iônico responsável pela troca de cloretos nas células epiteliais. Até o momento, mais de 2000 variantes de CFTR foram descritas [778]. Os exames para recém-nascidos datam de 1979 na Nova Zelândia e são realizados por métodos baseados em série, em dois níveis ou, mais recentemente, em três níveis / com base em híbridos [778]. Os exames são baseados em tripsinogênio imunorreativo (TIR). Existem três abordagens: 1) começa-se com a medição da TIR, onde as medições acima de um ponto de corte definido são seguidas por análises genéticas para determinar mutações específicas no gene CFTR

(TIR/DNA); 2) Uma medição inicial da TIR com pontos de corte definidos é seguida pela medição da TIR em uma segunda amostra colhida duas semanas depois (TIR/TIR); 3) A proteína associada à pancreatite é usada após um aumento da TIR (método da proteína associada à TIR / pancreatite). Imunoensaios diretos em sanduíche com anticorpos monoclonais ou policlonais são usados e podem ser multiplexados. A vantagem é testar várias amostras em um paciente a um custo relativamente baixo. A análise genética (a partir de raspagem de sangue ou mucosa oral) é realizada por sequenciamento de Sanger e métodos quantitativos. Atualmente, são utilizadas novas abordagens de alto rendimento, como o Sequenciamento de Nova Geração, o TDS (Target Deep Sequencing) e as tecnologias de PCR Digital Droplet [779]. Recentemente, Zeevi et al. [780] propuseram um novo método chamado sequenciamento de proliferação sensível a alelos (ASP-SEQ), que é mais sensível que o sequenciamento profundo direcionado ou métodos de PCR digital. DCP é uma ciliopatia móvel autossômica recessiva geneticamente heterogênea associada a 32 genes s. As manifestações clínicas são situs inversus, angústia respiratória neonatal, bronquiectasia progressiva e insuficiência respiratória na idade adulta jovem [781]. Os testes incluem o nNO, análise de videomicroscopia de alta velocidade (HSVA), cópia eletrônica de transmissão eletrônica (TEM), testes imunofluorescentes de proteínas ciliares e testes genéticos. Anormalidades estruturais podem ser confirmadas por testes genéticos de mutações bialélicas em DCP conhecido [782]. As mutações mais prevalentes ocorrem em cinco genes (DNAH5; DNAH11; DNAI1; CCDC 39; CCDC40) [783]. Testes genéticos combinando variações no número de cópias no nível do íntron éxon (CNVs) e sequenciamento do exoma total (WES) parecem ser a abordagem mais eficiente [781].

Para a análise genômica da RSC, os alvos mais estudados são os receptores de sabor amargo, especialmente o T2R38 [784], que são analisados por ex. reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa com 7900HT rápido, utilizando sondas e iniciadores específicos para alelos [785] ou polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) [117]. Outras abordagens genéticas têm como alvo genótipos de polimorfismo de único nucleotídeo nos canais de potássio (por exemplo, por Illumnia Human-Hap550 BeadChip ou Illumina Human610-Quad BeadChip) [786]. Um estudo de associação em todo o genoma investigou o papel do ALOX15 na RSC [436]. Análises mais direcionadas, por exemplo. para genes metilados, como o FZD5 desempenhando um papel na RSCcPN pode ser detectado usando o sequenciamento de domínio de ligação a metil-CpG (MBD-seq) e validado usando a reação em cadeia da polimerase específica para metilação [787].

Em resumo, muitos genes em potencial que influenciam a RSC foram investigados, mas para o diagnóstico ou a confirmação da RSC, testes genéticos só foram rotineiramente estabelecidos para FC e DCP. Apesar de metas promissoras para pesquisas futuras, os receptores de sabor amargo são atualmente testados para fenotipar pacientes como super provadores, intermediários ou não provadores.

5.3.5.14 Avaliação do trato respiratório inferior

5.3.5.14.1. Fundamentação

Um número significativo de pacientes com rinossinusite tem envolvimento do trato respiratório inferior incorporado no conceito de 'vias aéreas unidas'. A avaliação do próprio paciente sobre os sintomas no peito (chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse) e a gravidade geralmente são ruins ou podem até não perceber que o trato respiratório inferior é afetado, sendo necessária uma avaliação objetiva [34].

5.3.5.14.2. Técnicas

Pico de fluxo

Este é um teste simples, no qual o indivíduo sopra o mais forte possível e mantém através de um bocal filtrado descartável em um medidor de pico de fluxo. A melhor das três tentativas é feita e comparada com gráficos de dados normativos para sexo, idade e altura. Se o resultado não estiver dentro da faixa normal, ele poderá ser repetido 15 minutos após a administração de um broncodilatador como o salbutamol, para avaliar a reversibilidade. Um aumento de 20% e uma melhora absoluta de 60 l / min é sugestivo de asma, embora o diagnóstico não possa ser feito em um único teste. Alternativamente, um teste de exercício como correr durante 10-15 minutos, seguido por meio de medições de pico de fluxo cada 5 minutos, que mostram uma diminuição de> 10% ou> 200ml de linha de base de FEV1 para adultos ou uma queda na PFE de> 15% em crianças também é indicativo de asma [788-792]. Os pacientes podem receber um medidor de pico de fluxo e um gráfico no qual podem registrar suas medições diárias, idealmente realizadas no mesmo horário, manhã e noite. Eles podem ser solicitados a manter o registro por várias semanas e levar o prontuário para a próxima consulta ambulatorial. A variação diurna média diária é calculada como o PFE mais alto do dia menos o menor, dividido pela média do PFE do dia e calculada a média ao longo de uma semana. Uma variabilidade de> 10% em adultos e> 13% em crianças é sugestiva de asma [792-794].

Espirometria

Essa técnica fornece informações adicionais no ambiente ambulatorial (Tabela 5.3.8.). O indivíduo é solicitado a soprar o mais forte possível em um tubo através de um bocal descartável filtrado e o esforço expiratório continuado o maior tempo possível. Novamente, a melhor das três tentativas é usada para derivar os seguintes valores:

- Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1)
- Capacidade vital forçada (CVF)
- Relação VEF1 / CVF. Deve ser> 70 a 80% em adultos saudáveis e> 90% em crianças saudáveis [305, 788-791].

Dados normativos comparativos estão disponíveis. Vários padrões anormais podem ser vistos.

1) Obstrução: VEF1 baixo, CVF normal e VEF1 / CVF <70-80% ou abaixo do limite inferior do normal (5% mais baixo da população de referência) [305, 789].

Isso é característico da asma e provavelmente reversível com um beta-agonista, por exemplo, salbutamol, albuterol. A probabilidade de um resultado falso negativo é aumentada se um beta-a-

Tabela 5.3.8 Comparação entre o pico de fluxo expiratório e da espirometria na avaliação de possível asma (Scadding e Lund 2004 [842])

	Ambiente	Vantagens	Desvantagens
Espirometria	Ambulatório	Mais confiável Reproduzivel Resultado em 15-30 min Pre e pós broncodilatador	Instantâneo Caro Operador treinado Colaboração do paciente
Pico de fluxo	Ambulatório / Casa	Sensivel Facil Barato	Menos confiável que o FEV1 Colaboração do paciente Imediato ou espera de 4 semanas para valores em casa

gonista de ação curta for administrado dentro de 4 horas após o teste ou se uma aposta de ação prolongada com um agonista for administrada dentro de 15 horas após o teste. Um aumento do VEF1 em> 12% da linha de base (em adultos e crianças) ou um aumento de> 200 ml após um broncodilatador de ação curta (em adultos) indica reversibilidade significante.

Recomenda-se cautela com o uso de uma relação VEF1 / CVF fixa como ponto de corte, pois resulta em diagnósticos falso-positivos de obstrução em adultos mais velhos e diagnósticos potencialmente falso-negativos de obstrução em adultos mais jovens, devido a um declínio natural no VEF1 com a idade [795, 796].

2) Restrição R: VEF1 e CVF são baixos com VEF1 / CVF normal. Isso é característico de um processo de fibrose ou granulomatoso, como sarcoidose, e não é reversível com broncodilatadores. Para confirmar a restrição, é necessária uma medição dos volumes pulmonares (capacidade pulmonar total, volume residual).

Espirometria após o início da terapia controladora

Em adultos, se após quatro semanas de terapia anti-inflamatória, controladora (como corticosteroide inalado ou corticosteroide inalado combinado e beta agonista de ação prolongada), o VEF1 melhorou em mais de 12% e mais de 200 ml (ou PFE em mais de 20%), isso também pode ser visto como suporte a um diagnóstico de asma no contexto clínico apropriado [792].

Se ainda não estiver envolvido, a presença de medições anormais ou alta suspeita clínica deve levar ao encaminhamento a um pneumologista. Eles também têm à sua disposição outras investigações, incluindo testes de provocação brônquica, com ou sem agentes farmacológicos e óxido nítrico exalado fracionado, bem como imagens do tórax. A disponibilidade da medição do óxido nítrico expirado para os rinologistas e para os pneumologistas melhorou o diagnóstico e reduziu o uso do pico de fluxo, pois fornece confirmação imediata da inflamação no trato respiratório inferior (e superior) (ver 5.3.5.9; T 5.3).8.; 5.3.9.).

5.3.5.15 Diagnóstico de DREA

5.3.5.15.1 Fundamentação

A doença respiratória exacerbada por AINHs (DREA) é uma desordem inflamatória eosinofílica crônica do trato respiratório que ocorre em pacientes com asma e/ou rinossinusites crônicas com pólipos nasais (RSCcPN), cujos sintomas são exacerbados por AINHs, incluindo aspirina. Como a condição provavelmente é subdiagnosticada e os resultados são piores nesses pacientes, é importante identificar a hipersensibilidade. Também é importante que os pacientes afetados possam ser avisados sobre prevenção, enquanto permitem que os não sensíveis usem aspirina terapêutica e AINHs e permitir considerar a opção de dessensibilização à aspirina naqueles sensibilizados (797).

5.3.5.15.2 Diagnóstico

O diagnóstico de DREA se baseia principalmente no histórico do paciente de pelo menos uma reação documentada à aspirina ou AINHs, embora seja reconhecido que o histórico por si só nem sempre é confiável, especialmente porque os pacientes asmáticos são frequentemente avisados para evitar esses medicamentos [798]. Assim, testes de provocação de aspirina são necessários quando a história não está clara (Figura 5.3.61.).

Testes de provocação de aspirina são necessários quando a história não está clara.

5.3.5.15.3. Técnicas

Um teste de provocação pode ser realizado por via oral, brônquica ou nasal (Tabela 5.3.10.). Um teste de provocação oral com aspirina é o uso de investigação mais comum, mas não apresenta risco potencial. O teste de provocação oral ou brônquico começa com uma dose muito baixa, geralmente em torno de 30 mg de aspirina, que é administrada em doses gradualmente crescentes [799]. Embora o teste de provocação brônquico possa levar apenas quatro horas para ser realizado [800], ambos os métodos podem resultar em sintomas graves em mais de 50% dos indivíduos, especialmente em asmáticos, e podem exigir tratamento de emergência, internação hospitalar e monitoramento rigoroso. Como a reação pode ser adiada, o teste de provocação geralmente requer mais de um dia e subsequente admissão durante a noite.

A provocação nasal com aspirina lisina (LAS), uma forma verdadeiramente solúvel de aspirina, é uma abordagem que ganhou popularidade, pois pode ser realizada em asmáticos graves devido à raridade de reações sistêmicas. Ele foi padronizado, é reproduzível [801] e pode ser feito em ambulatório, mas ainda deve ser realizado sob supervisão médica, com equipamento de ressuscitação disponível. A reação não começa até cerca de 45 minutos

Tabela 5.3.9. Testes diagnósticos do trato respiratório inferior (Brigham et al. 2015[843]).

História de sintomas respiratórios variáveis	
Limitação de fluxo aéreo expiratório confirmada	
Aferições básicas	Pico de fluxo expiratório (medidas repetidas) Espirometria (medidas repetidas)
Teste de desafio do exercício positivo	
Avaliação da resposta ao tratamento	Espirometria pré e pós broncodilatador Espirometria pós iniciação de uma terapia de controle , ex: corticoide inalatório
Provocação brônquica	Não farmacológico: exercício ou ventilação voluntária eucapnica Farmacológica: salina hipertônica, manitol ou metacolina
Outros testes de confirmação	Teste alérgico Oxido nítrico exalado

após a aplicação nasal e pode persistir por muitas horas. Se a provocação nasal for negativa, o desafio oral deve ser considerado. Em uma coorte de 150 pacientes com RSCcPN de difícil tratamento, 100 se mostraram positivos no desafio nasal e 31 negativos foram submetidos ao desafio oral do LAS e dos quais outros 14 deram resultados positivos [802].

Medicação que deve ser interrompida antes do teste de provocação:

- Corticosteroides orais e intranasais (pelo menos sete dias);
- Antileucotrienos (pelo menos sete dias);
- Anti-histamínicos (três dias);
- Descongestionantes e cromonas (um dia).

As soluções de lisina-aspirina a 0,1, 1 e 2M são instiladas no nariz a intervalos de 45 minutos e os efeitos avaliados pelos sintomas clínicos (EVA), avaliação objetiva das vias aéreas nasais (rinometria acústica, rinomanometria anterior) e função pulmonar. Uma resposta positiva é tomada como uma diminuição de 25% ou mais nas vias aéreas nasais (representada por uma redução da área da seção transversal: Amin ou volume de 0 a 12 cm), avaliada por tentativa de rinometria acústica ou uma redução de 40% nas inspirações nasais. pico de fluxo [799]. No entanto, o monitoramento do pico de fluxo inspiratório nasal demonstrou ser menos sensível à obstrução causada pela aspirina do que a rinometria acústica [802]. Na função pulmonar, uma queda de 20% do VEF1 é considerada positiva.

Se a provocação nasal for negativa, o desafio oral deve ser considerado.

No entanto, para os pacientes com maior risco de reações graves, o teste de ativação basofílica assistida por citometria de fluxo (FAST) e o teste eicosanoide funcional (FET) podem ser ferramentas úteis para elucidar o diagnóstico, se estiverem disponíveis [744, 745]. Outra alternativa à provocação de aspirina é o teste de estimulação de antígeno celular (CAST), mas um estudo mostrou que, embora os leucócitos de pacientes com DREA produzissem quantidades aumentadas de cisteinil leucotrienos, o ensaio apresentava baixa sensibilidade (25%), especificidade de 92,3 %, um valor preditivo positivo de 28,7% e um valor negativo de 90,7%, que limitam sua utilidade [803].

O grupo de direção do EPOS2020 não estava claro se um ou dois episódios de reação respiratória à aspirina ou AINHs eram essenciais para o diagnóstico de AERD em um paciente com RSC e se um teste objetivo era essencial para diagnosticar doença respiratória exacerbada pela aspirina para o diagnóstico de AERD em uma paciente com RSC (figuras 5.3.62., 5.3.63. e 5.3.64.).

Tabela 5.3.10. Tipos de desafios para avaliar a sensibilidade a aspirina (Nizankowska 2000[844]).

História +/-	Desafio	
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Oral	77	93
Brônquica	77	93
Nasal	73	94

Figura 5.3.62. *É o teste objetivo para o diagnóstico de doença respiratória exacerbada pela aspirina essencial para o diagnóstico de DREA em um paciente com RSC?*

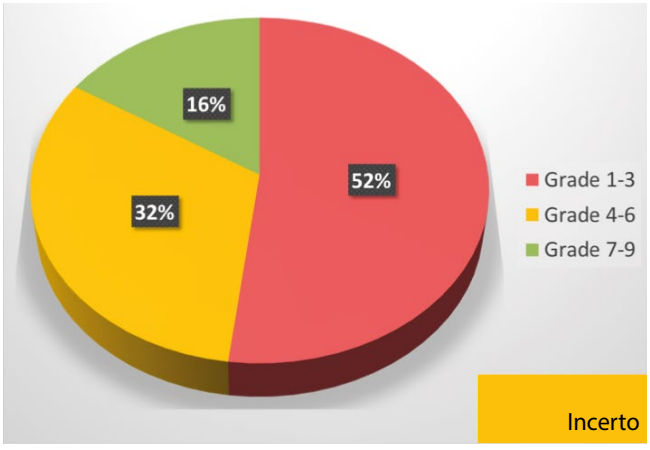


Figura 5.3.61. Diagnóstico de DREA (ajustado de Kowalski, 2019).

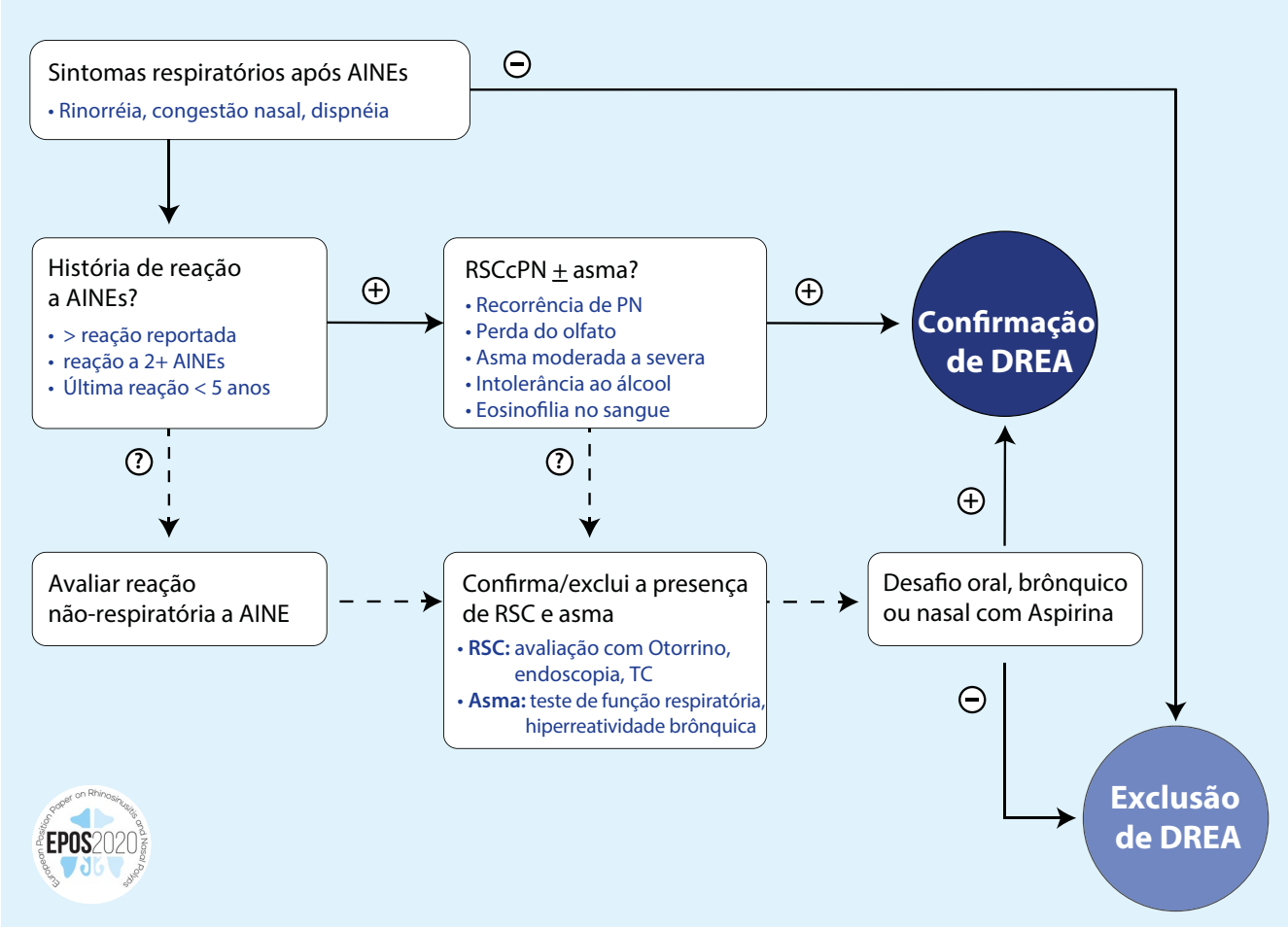


Figura 5.3.63. *É a história clínica de 2 episódios de reação respiratória a aspirina ou a AINEs essencial para o diagnóstico de DREA em um paciente com RSC?*

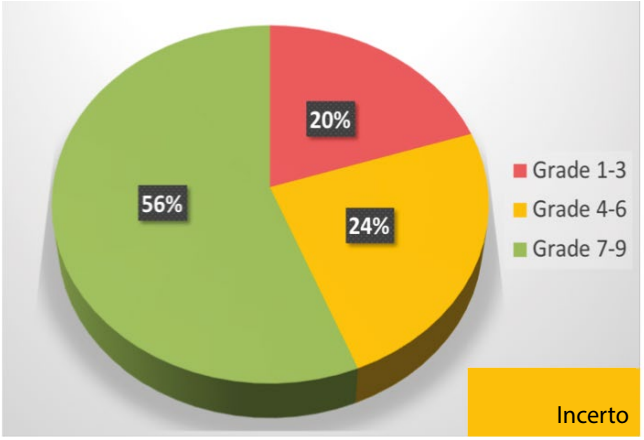
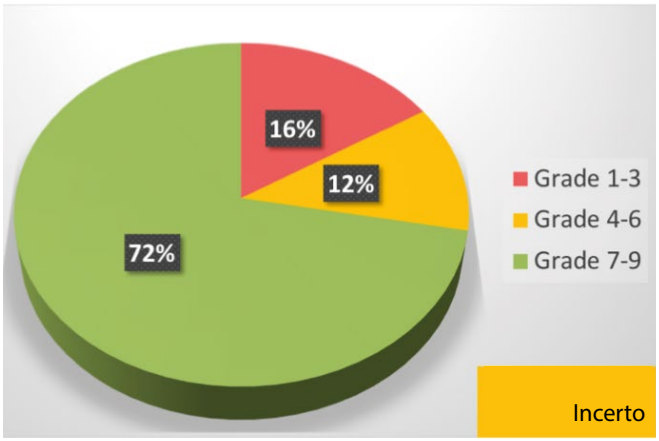


Figura 5.3.64. *É a história clínica de 1 episódio de reação respiratória a aspirina ou a AINEs essencial para o diagnóstico de DREA em um paciente com RSC?*



5.3.5.15.4 Recomendações

Todos os pacientes com RSC devem ser questionados sobre reações à aspirina e AINHs.

É necessária pelo menos uma reação documentada à aspirina ou AINHs para fazer o diagnóstico de DREA, embora a história por si só nem sempre seja confiável. Testes de provocação de aspirina são necessários quando a história não está clara.

O desafio nasal com aspirina lisina é uma boa alternativa aos métodos orais e brônquicos, em termos de segurança, sensibilidade e especificidade.

Referências

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. Eur Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
2. Pleis JR, Lucas JW, Ward BW. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2008. Vital and health statistics Series 10, Data from the National Health Survey 2009:1-157.
3. Pilan RR, Pinna FR, Bezerra TF, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. Rhinology 2012;50:129-38.
4. Shi JB, Fu QL, Zhang H, et al. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. Allergy 2015;70:533-9.
5. Kim JH, Cho C, Lee EJ, Suh YS, Choi BI, Kim KS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in South Korea according to diagnostic criteria. Rhinology 2016;54:329-35.
6. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy 2017;72:274-81.
7. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. PloS one 2018;13:e0192330.
8. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. Rhinology 2019;57:43-8.
9. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis--a GA(2) LEN study. Allergy 2011;66:556-61.
10. Dietz de Loos D, Lourijsen ES, Wildeman MAM, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1207-14.
11. Hirsch AG, Nordberg C, Bandeen-Roche K, et al. Radiologic sinus inflammation and symptoms of chronic rhinosinusitis in a population-based sample. Allergy. 2019 Nov 11. doi: 10.1111/all.14106.
12. Liu CC, Lui J, Oddone Paolucci E, Rudmik L. Systematic review of the quality of economic evaluations in the otolaryngology literature. Otolaryngol Head Neck Surg 2015;152:106-15.
13. Rudmik L, Xu Y, Kukec E, Liu M, Dean S, Quan H. A validated case definition for chronic rhinosinusitis in administrative data: a Canadian perspective. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1167-72.
14. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130:320-3.
15. Xu Y, Quan H, Faris P, et al. Prevalence and Incidence of Diagnosed Chronic Rhinosinusitis in Alberta, Canada. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery 2016;142:1063.
16. Hoffmans R, Schermer T, van der Linde K, et al. Rhinosinusitis in morbidity registrations in Dutch General Practice: a retrospective case-control study. BMC Fam Pract 2015;16:120.
17. Larsen K, Tos M. The estimated incidence of symptomatic nasal polyps. Acta Otolaryngol 2002;122:179-82.
18. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melen I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skovde population-based study. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003;112:625-9.
19. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1350-60.
20. Won HK, Kim YC, Kang MG, et al. Age-related prevalence of chronic rhinosinusitis and nasal polyps and their relationships with asthma onset. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;120:389-94.
21. Soler ZM, Mace JC, Litvack JR, Smith TL. Chronic Rhinosinusitis, Race, and Ethnicity. Am J Rhinol Allergy 2012;26:110-6.
22. Brescia G, Barion U, Pedruzzi B, et al. Sinonasal polyposis in the elderly. Am J Rhinol Allergy 2016;30:153-6.
23. Cho SH, Hong SJ, Han B, et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2012, 10.1016/j.jaci.2011.12.002.
24. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal pol-

yps: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:93-103.
25. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2019, 10.1002/alr.22454.
26. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Respiratory research 2018;19:129.
27. Seybt MW, McMains KC, Kountakis SE. The prevalence and effect of asthma on adults with chronic rhinosinusitis. Ear Nose Throat J 2007;86:409-11.
28. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. Allergy 2012;67:91-8.
29. Obaseki D, Potts J, Joos G, et al. The relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. Allergy 2014;69:1205-14.
30. Chen YT, Chien CY, Tai SY, Huang CM, Lee CT. Asthma associated with chronic rhinosinusitis: a population-based study. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1284-93.
31. Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clin epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. Allergology Int.2011;60:491-6.
32. Klossek JM, Neukirch F, Pribil C, et al. Prevalence of nasal polyposis in France: a cross-sectional, case-control study. Allergy 2005;60:233-7.
33. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:16.
34. Phillips KM, Talat R, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Quality of life impairment due to chronic rhinosinusitis in asthmatics is mediated by asthma control. Rhinology 2019;57:430-5.
35. Milkowska-Dymanowska J, Bialas AJ, Zalewska-Janowska A, Gorski P, Piotrowski WJ. Underrecognized comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015;10:1331-41.
36. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma Eur Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large Eur cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology 2019;57:32-42.
37. Chien C-Y, Tai S-Y, Wang L-F, Lee CT-C. Chronic obstructive pulmonary disease predicts chronic rhinosinusitis without nasal polyps: A population-based study. Am J Rhinol Allergy 2015;29:e75-80.
38. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I, et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. Allergy 2009;64:790-7.
39. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy 2019;74:28-39.
40. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and Clin characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:474-8.
41. Stevens WW, Schleimer RP. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease as an Endotype of Chronic Rhinosinusitis. Immunology and allergy clinics of North America 2016;36:669-80.
42. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. Allergy 2015;70:828-35.
43. Makowska JS, Burney P, Jarvis D, et al. Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA2 LEN) survey. Allergy 2016;71:1603-11.
44. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Rhinology 2019, 10.4193/Rhin19.027.
45. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clin Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1061-70.e3.
46. Schwitzguébel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-SS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1523-31.
47. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1029-33.
48. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:46.
49. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. Am J Rhinol Allergy 2013;27:34-8.
50. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. Rhinology 2017;55:3-16.
51. Katle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. Rhinology 2017;55:27-33.
52. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 2017;83:356-63.
53. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. Detection of Helicobacter pylori in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. Laryngoscope 2003;113:1557-63.
54. Lin YH, Chang TS, Yao YC, Li YC. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophgeal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1642.
55. Bohnhorst I, Jawad S, Lange B, Kjeldsen J, Hansen JM, Kjeldsen AD. Prevalence of chronic rhinosinusitis in a population of patients with gastroesophageal reflux disease. Am J Rhinol Allergy 2015;29:e70-4.
56. Orlandi RR. A systematic analysis of septal deviation associated with rhinosinusitis. Laryngoscope 2010;120:1687-95.
57. Tiwari R, Goyal R. Study of Anatomical Variations on CT in Chronic Sinusitis. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2015;67:18-20.
58. Sedaghat AR, Gray ST, Chambers KJ, Wilke CO, Caradonna DS. Sinonasal anatomic variants and asthma are associated with faster development of chronic rhinosinusitis in patients with allergic rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:755-61.
59. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. The J Allergy Clin Immunolln practice 2019;7:606-15.e9.
60. Wagner Mackenzie B, Chang K, Zoing M, et al. Longitudinal study of the bacterial and fungal microbiota in the human sinuses reveals seasonal and annual changes in diversity. Sci Rep 2019;9:17416.
61. Cryer J, Schipor I, Perloff JR, Palmer JN. Evidence of bacterial biofilms in human chronic sinusitis. Orl 2004;66:155-8.
62. Ramakrishnan Y, Shields RC, Elbadawey MR, Wilson JA. Biofilms in chronic rhinosinusitis: what is new and where next? The J laryngology and otology 2015;129:744-51.
63. Maina IW, Patel NN, Cohen NA. Understanding the Role of Biofilms and Superantigens in Chronic Rhinosinusitis. Curr Otorhinolaryngol Rep 2018;6:253-62.
64. 64. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol Allergy 2010;24:169-74.
65. Zhang J, Li Y, Lu X, et al. Distinguishing the dominant species of pathogen in maxillary sinusitis by sequencing DNA dataset analysis. Gene 2015;561:256-60.
66. Rowan NR, Lee S, Sahu N, et al. The role of viruses in the Clin presentation of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2015;29:e197-200.
67. Pawełczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:16.

68. Guan W-j, Peng Y, Zi X-x, et al. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. Curr Allergy Asthma Rep 2018;18:48.
69. Gudis D, Zhao K-q, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2012;26:1-6.
70. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy 2011;66:1216-23.
71. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2018;158:801-16.
72. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of second-hand smoke in sinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:22-8.
73. Weakley J, Hall CB, Liu X, et al. The effect of World Trade Center exposure on the latency of chronic rhinosinusitis diagnoses in New York City firefighters: 2001–2011. Occup Environ Med 2016;73:280-3.
74. Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:377-84.
75. Geramas I, Terzakis D, Hatzimanolis E, Georgalas C. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. Current Allergy & Asthma Reports 2018;18:7.
76. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:996-1003.
77. Clarhed UKE, Svendsen M, Schioler L, et al. Chronic Rhinosinusitis Related to Occupational Exposure: The Telemark Population Study. J Occup Environ Med 2018;60:656-60.
78. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. Respir Res 2016;17:54.
79. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. Rhinology 2018, 10.4193/Rhin17.228.
80. Ji K, Risoli TJ, Kuchibhatla M, Chan L, Hachem RA, Jang DW. Symptom Profile of Chronic Rhinosinusitis Versus Obstructive Sleep Apnea in a Tertiary Rhinology Clinic. Ann Otol Rhinol Laryngol 2019;128:963-9.
81. Kao L-T, Hung S-H, Lin H-C, Liu C-K, Huang H-M, Wu C-S. Obstructive Sleep Apnea and the Subsequent Risk of Chronic Rhinosinusitis: A Population-Based Study. Scientific Reports 2016;6:20786.
82. Jiang RS, Liang KL, Hsin CH, Su MC. The impact of chronic rhinosinusitis on sleep-disordered breathing. Rhinology 2016;54:75-9.
83. Lee EJ, Hwang HJ, Jung CM, Kim MK, Kang MS, Kim K-S. The relationship between chronic rhinosinusitis and metabolic syndrome. Am J Rhinol Allergy 2017;31:222-7.
84. Ahn J-C, Kim J-W, Lee CH, Rhee C-S. Prevalence and Risk Factors of Chronic Rhinosinusitus, Allergic Rhinitis, and Nasal Septal Deviation: Results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery 2016;142:162-7.
85. Stokes PJ, Rimmer J. The relationship between serum vitamin D and chronic rhinosinusitis: A systematic review. Am J Rhinol Allergy 2016;30:23-8.
86. De Schryver E, Derycke L, Campo P, et al. Alcohol hyper-responsiveness in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin Exp Allergy 2016, 10.1111/cea.12836.
87. Kuiper JR, Hirsch AG, Bandeen-Roche K, et al. Prevalence, severity, and risk factors for acute exacerbations of nasal and sinus symptoms by chronic rhinosinusitis status. Allergy 2018;73:1244-53.
88. Phillips KM, Barbarite E, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Clin Traits Characterizing an Exacerbation-Prone Phenotype in Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2019;161:890-6.
89. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. Laryngoscope 2018;128:1033-8.
90. Phillips KM, Hoehle LP, Bergmark RW, et al. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. Rhinology 2017;55:211-7.
91. Tan KS, Yan Y, Ong HH, Chow VTK, Shi L, Wang D-Y. Impact of Respiratory Virus Infections in Exacerbation of Acute and Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:24.
92. Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and Respiratory Viruses. Viral Immunol 2019;32:198-207.
93. Basharat U, Aiche MM, Kim MM, Sohal M, Chang EH. Are rhinoviruses implicated in the pathogenesis of sinusitis and chronic rhinosinusitis exacerbations? A comprehensive review. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:1159-88.
94. Hofstra JJ, Matamoros S, van de Pol MA, et al. Changes in microbiota during experimental human Rhinovirus infection. BMC Infect Dis 2015;15:336.
95. Brook I. The role of anaerobic bacteria in sinusitis. Anaerobe 2006;12:5-12.
96. Vandelaar LJ, Hanson B, Marino M, et al. Analysis of Sinonasal Microbiota in Exacerbations of Chronic Rhinosinusitis Subgroups. OTO Open 2019;3:2473974x19875100.
97. Szaleniec J, Gibala A, Pobiega M, et al. Exacerbations of Chronic Rhinosinusitis-Microbiology and Perspectives of Phage Therapy. Antibiotics (Basel) 2019;8.
98. Collins FS, Morgan M, Patrinos A. The Human Genome Project: lessons from large-scale biology. Science 2003;300:286-90.
99. Davies G, Lam M, Harris SE, et al. Study of 300,486 individuals identifies 148 independent genetic loci influencing general cognitive function. Nat Commun 2018;9:2098.
100. Bergen S, Petryshen T. Genome-wide association studies of schizophrenia: Does bigger lead to better results? Curr Oppsychiatry 2012;25:76-82.
101. Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, et al. Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. Nature 2016;530:177-83.
102. Cormier C, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. A pooling-based genomewide association study identifies genetic variants associated with Staphylococcus aureus colonization in chronic rhinosinusitis patients. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:207-15.
103. Karavani E, Zuk O, Zeevi D, et al. Screening Human Embryos for Polygenic Traits Has Limited Utility. Cell 2019;179:1424-35.e8.
104. Valera FCP, Ruffin M, Adam D, et al. Staphylococcus aureus impairs sinonasal epithelial repair: Effects in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and control subjects. J Allergy Clin Immunol 2019;143:591-603.e3.
105. Zariwala MA, Knowles MR, Leigh MW. Primary Ciliary Dyskinesia. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. (eds). GeneReviews((R)). Seattle (WA): University of Washington, Seattle.
106. Oakley GM, Curtin K, Orb Q, Schaefer C, Orlandi RR, Alt JA. Familial risk of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: genetics or environment. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:276-82.
107. Bohman A, Oscarsson M, Holmberg K, et al. Heredity of nasal polyps. Rhinology 2015;53:25-8.
108. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. Environmental health perspectives 2006;114:A160-A7.
109. Kim J-Y, Kim D-K, Yu MS, Cha M-J, Yu S-L, Kang J. Role of epigenetics in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Molecular medicine reports 2018;17:1219-27.
110. Kidoguchi M, Noguchi E, Nakamura T, et al. DNA Methylation of Proximal PLAT Promoter in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Am J Rhinol Allergy 2018;32:374-9.
111. Endam LM, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet L-P, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:200-6.
112. Ordovas-Montanes J, Dwyer DF, Nyquist SK, et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. Nature 2018;560:649-54.
113. Seiberling KA, Church CA, Herring JL,

Sowers LC. Epigenetics of chronic rhinosinusitis and the role of the eosinophil. Int Forum Allergy Rhinol 2012;2:80-4.
114. Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, et al. Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. J Clin Immunol 2018;38:320-9.
115. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science 2007;317:1522-7.
116. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:3-7.
117. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. Int Arch Allergy Immunol 2019;180:72-8.
118. Walker AP, Fodor E. Interplay between Influenza Virus and the Host RNA Polymerase II Transcriptional Machinery. Trends in Microbiology 2019;27:398-407.
119. Meng J, Zhou P, Liu Y, et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. PloS one 2013;8:e82373.
120. Hoggard M, Mackenzie BW, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. Clin microbiology reviews 2017;30:321-48.
121. Abshirini H, Makvandi M, Ashrafi MS, Hamidifard M, Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. Jundishapur J microbiology 2015;8:e20068.
122. Chen WJ, Arnold JC, Fairchok MP, et al. Epidemiologic, Clin, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults. Rhinovirus among adults and children. J Clin Virology 2015, 10.1016/j.jcv.2015.01.007.
123. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. Nature Genetics 2013;46:51.
124. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1990-2.e2.
125. Carlson-Jones J, Paterson JS, Newton K, et al. Enumerating Virus-Like Particles and Bacterial Populations in the Sinuses of Chronic Rhinosinusitis Patients Using Flow Cytometry. PloS one 2016;11:e0155003.
126. Tengroth L, Arebro J, Georen SK, Winqvist O, Cardell L-O. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients. PloS one 2014;9:e105618.
127. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. PLoS One 2016;11:e0152808.
128. Liao B, Hu C-Y, Liu T, Liu Z. Respiratory viral infection in the chronic persistent phase of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2014;124:832-7.
129. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. Braz J Otorhinolaryngol 2015;81:658-62.
130. Ha SY, Park S. The prevalence of Epstein-Barr Virus-positive lymphoid cells in nasal mucosa: an extremely rare event. Rhinology 2014;52:403-5.
131. Wang X, Zhang N, Glorieux S, et al. Herpes simplex virus type 1 infection facilitates invasion of Staphylococcus aureus into the nasal mucosa and nasal polyp tissue. PloS one 2012;7:e39875.
132. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. Nat Rev Microbiology 2018;16:410-22.
133. Earl JP, Adappa ND, Krol J, et al. Species-level bacterial community profiling of the healthy sinonasal microbiome using Pacific Biosciences sequencing of full-length 16S rRNA genes. Microbiome 2018;6:190.
134. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and Corynebacterium tuberculostearicum enrichment mediates rhinosinusitis. Science translational medicine 2012;4:151ra24.
135. Gan W, Yang F, Tang Y, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. Int Forum Allergy Rhinol 2019, https://dx.doi.org/10.1002/alr.22297.
136. Lee K, Pletcher SD, Lynch SV, Goldberg AN, Cope EK. Heterogeneity of Microbiota Dysbiosis in Chronic Rhinosinusitis: Potential Clin Implications and Microbial Community Mechanisms Contributing to Sinonasal Inflammation. Frontiers in cellular and infection microbiology 2018;8:168.
137. Copeland E, Leonard K, Carney R, et al. Chronic Rhinosinusitis: Potential Role of Microbial Dysbiosis and Recommendations for Sampling Sites. Frontiers in cellular and infection microbiology 2018;8:57.
138. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald P-J, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. Laryngoscope 2018;128:16-22.
139. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:230-9.
140. Karunasagar A, Jalastagi R, Naik A, Rai P. Detection of bacteria by 16S rRNA PCR and sequencing in culture-negative chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2018;128:2223-5.
141. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. Scientific reports 2018;8:7926.
142. Lal D, Keim P, Delisle J, et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:561-9.
143. Kim AS, Willis AL, Laubitz D, et al. The effect of maxillary sinus antrostomy size on the sinus microbiome. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:30-8.
144. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Robertson CE, Frank DN. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. J Allergy Clin Immunol 2015;136:334-42.e1.
145. Joss TV, Burke CM, Hudson BJ, et al. Bacterial Communities Vary between Sinuses in Chronic Rhinosinusitis Patients. Frontiers in microbiology 2015;6:1532.
146. Jain R, Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Jiang Y, Douglas R. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:7-15.
147. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and Clinly divergent consequences. Microbiome 2017;5:53.
148. Liu Q, Lu X, Bo M, Qing H, Wang X, Zhang L. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Acta Oto-Laryngologica 2014;134:1251-8.
149. Wei H-Z, Li Y-C, Wang X-D, et al. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(6):1439-1447.
150. Tabet P, Endam LM, Boisvert P, Boulet L-P, Desrosiers M. Gram-negative bacterial carriage in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis is not associated with more severe inflammation. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:289-93.
151. Drilling A, Coombs GW, Tan H-I, et al. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent Staphylococcus aureus infections in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:953-60.
152. Ou J, Bassiouni A, Drilling A, Psaltis AJ, Vreugde S, Wormald PJ. The persistence of intracellular Staphylococcus aureus in the sinuses: a longitudinal study. Rhinology 2017;55:305-11.
153. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1449-56.e4.
154. Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, et al. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:3-9.
155. Dlugaszewska J, Leszczynska M, Lenkowski M, Tatarska A, Pastusiak T, Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:1989-94.
156. Wilson C, Lukowicz R, Merchant S, et al. Quantitative and Qualitative Assessment Methods for Biofilm Growth: A Mini-review. Research & reviews J engineering and tech-

nology 2017;6:http://www.rroij.com/open-access/quantitative-and-.
157. Arild Danielsen K, Eskeland Ø, Fridrich-Aas K, Cecilie Orszagh V, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis; distribution and prevalence. Acta Oto-Laryngologica 2016;136:109-12.
158. Wang X, Du J, Zhao C. Bacterial biofilms are associated with inflammatory cells infiltration and the innate immunity in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. Inflammation 2014;37:871-9.
159. Sun Y, Zhou B, Wang C-s, et al. Clin and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. Chinese medical journal 2012;125:1104-9.
160. Dong D, Yulin Z, Xiao W, et al. Correlation between bacterial biofilms and osteitis in patients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2014;124:1072-8.
161. Marcinkiewicz J, Strek P, Strus M, et al. Staphylococcus epidermidis and biofilm-associated neutrophils in chronic rhinosinusitis. A pilot study. Int J experimental pathology 2015;96:378-86.
162. Arjomandi H, Gilde J, Zhu S, et al. Relationship of eosinophils and plasma cells to biofilm in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2013;27:85-90.
163. Teufelberger AR, Bröker BM, Krysko DV, Bachert C, Krysko O. Staphylococcus aureus Orchestrates Type 2 Airway Diseases. Trends in Molecular Medicine 2019, 10.1016/j.molmed.2019.05.003.
164. Feazel LM, Robertson CE, Ramakrishnan VR, Frank DN. Microbiome complexity and Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2012;122:467-72.
165. Tan NC-W, Foreman A, Jardeleza C, Douglas R, Vreugde S, Wormald P-J. Intracellular Staphylococcus aureus: the Trojan horse of recalcitrant chronic rhinosinusitis? Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:261-6.
166. Thunberg U, Hugosson S, Monecke S, Ehricht R, Soderquist B. Molecular characteristics of Staphylococcus aureus associated with chronic rhinosinusitis. APMIS : Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica 2015;123:37-44.
167. Voehringer D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. Nature Rev Immunol 2013;13:362-75.
168. Cheng K-J, Wang S-Q, Xu Y-Y. Different roles of Staphylococcus aureus enterotoxin in different subtypes of nasal polyps. Experimental and therapeutic medicine 2017;13:321-6.
169. Ba L, Zhang N, Meng J, et al. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polymps. Allergy 2011;66:1296-303.
170. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. Staphylococcus aureus Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. Am J respiratory and critical care medicine 2018;198:452-63.
171. Bachert C, Holtappels G, Merabishvili M, et al. Staphylococcus aureus controls interleukin-5 release in upper airway inflammation. J proteomics 2018;180:53-60.
172. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, et al. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. The J Allergy Clin Immunol 2019;143:1163-75.e15.
173. Zhang J, He S, Li Y, et al. Distinguishing the dominant species of pathogen in ethmoidal sinusitis by sequencing DNA dataset analysis. Experimental and therapeutic medicine 2018;16:4207-12.
174. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. Rhinology 2019;57:190-9.
175. Cleland EJ, Bassiouni A, Boase S, Dowd S, Vreugde S, Wormald P-J. The fungal microbiome in chronic rhinosinusitis: richness, diversity, postoperative changes and patient outcomes. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:259-65.
176. Aurora R, Chatterjee D, Hentzleman J, Prasad G, Sindwani R, Sanford T. Contrasting the microbiomes from healthy volunteers and patients with chronic rhinosinusitis. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery 2013;139:1328-38.
177. Hirotsu M, Shiozawa A, Ono N, Miwa M, Kikuchi K, Ikeda K. Fungal extracts detected in eosinophilic chronic rhinosinusitis induced cytokines from the nasal polyp cells. Laryngoscope 2014;124:E347-53.
178. Mohammadi A, Hashemi SM, Abtahi SH, Lajevardi SM, Kianipour S, Mohammadi R. An investigation on non-invasive fungal sinusitis; Molecular identification of etiologic agents. J research in medical sciences: 2017;22:67.
179. Sproson EL, Thomas KM, Lau LC, Harries PG, Howarth PH, Salib RJ. Common airborne fungi induce species-specific effects on upper airway inflammatory and remodelling responses. Rhinology 2016;54:51-5.
180. Shin S-H, Ye M-K, Choi S-Y, Kim Y-H. Effect of eosinophils activated with Alternaria on the production of extracellular matrix from nasal fibroblasts. Ann of Allergy, Asthma Immunol 2016;116:559-64.
181. Shin S-H, Ye M-K, Kim Y-H, Kim J-K. Role of TLRs in the production of chemical mediators in nasal polyp fibroblasts by fungi. Auris, Nasus, Larynx 2016;43:166-70.
182. Shin S-H, Ye M-K, Kim J-K. Effects of fungi and eosinophils on mucin gene expression in rhinovirus-infected nasal epithelial cells. Allergy, asthma & immunology research 2014;6:149-55.
183. 183. Rai G, Ansari MA, Dar SA, et al. Serum Cytokine Profile in Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis Infected by Aspergillus flavus. Ann of laboratory medicine 2018;38:125-31.
184. Lawrence LA, Mulligan JK, Roach C, et al. Superoxide dismutase reduces the inflammatory response to Aspergillus and Alternaria in human sinonasal epithelial cells derived from patients with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2015;29:89-93.
185. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin Proc 1999;74:877-84.
186. Zhang J, Chen J, Robinson C. Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. Int J molecular sciences 2018;19:3549.
187. Wang B-F, Cao P-P, Long X-B, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1013-9.
188. Kim JH, Yi JS, Gong C-H, Jang YJ. Development of Aspergillus protease with ovalbumin-induced allergic chronic rhinosinusitis model in the mouse. Am J Rhinol Allergy 2014;28:465-70.
189. Jr CSE, McKinney KA, Urrutia G, et al. Expression of protease-activated receptors in allergic fungal rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:266-71.
190. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. Int Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:108-352.
191. Andiappan AK, Puan KJ, Lee B, et al. Allergic airway diseases in a tropical urban environment are driven by dominant mono-specific sensitization against house dust mites. Allergy 2014;69:501-9.
192. Toppila-Salmi SK, Huhtala H, Karjalainen J, et al. Sensitization pattern affects the asthma risk in Finnish adult population. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol 2015, 10.1111/all.12670.
193. Siroux V, Ballardini N, Soler M, et al. The asthma-rhinitis multimorbidity is associated with IgE polysensitization in adolescents and adults. Allergy 2018;73:1447-58.
194. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. Laryngoscope 2018;128:2015-21.
195. Kouzaki H, Matsumoto K, Kato T, Tojima I, Shimizu S, Shimizu T. Epithelial Cell-Derived Cytokines Contribute to the Pathophysiology of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. J interferon & cytokine research. 2016;36:169-79.
196. Wu D, Wei Y, Bleier BS. Emerging Role of Proteases in the Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Frontiers in cellular and infection microbiology 2017;7:538.
197. Xie L, Liu A-G, Peng L-Y, Wang S-J, Zhang Y-P, Wang X-S. Expression of E-prostanoid receptors in nasal polyp tissues of smoking and nonsmoking patients with chronic rhinosinusitis. PloS one 2018;13:e0200989.
198. Mulligan JK, P. BOC, Pasquini W, et al. Impact of tobacco smoke on upper airway dendritic cell accumulation and regulation by

sinonasal epithelial cells. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:777-85.
199. Tharakan A, Halderman AA, Lane AP, Biswal S, Jr MR. Reversal of cigarette smoke extract-induced sinonasal epithelial cell barrier dysfunction through Nrf2 Activation. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1145-50.
200. Huang CC, Lee TJ, Huang CC, et al. Impact of cigarette smoke and IL-17A activation on asthmatic patients with chronic rhinosinusitis. Rhinology 2019;57:57-66.
201. Kule ZG, Habesoglu TE, Somay A, Deveci HS, Kule M, Gursel AO. Histopathological characteristics of nasal polyps in smokers and non-smokers. The J craniofacial surgery 2014;25:946-9.
202. Shin J-M, Park J-H, Kim H-J, Park I-H, Lee H-M. Cigarette smoke extract increases vascular endothelial growth factor production via TLR4/ROS/MAPKs/NF-kappaB pathway in nasal fibroblast. Am J Rhinol Allergy 2017;31:78-84.
203. Zhu CJ, Fruth K, Schneider A, Mann WJ, Brieger J. Impact of ozone exposure on prostaglandin release in nasal polyps. Eur archives of oto-rhino-laryngology 2012;269:1623-8.
204. Peric A, Mirkovic CS, Vojvodic D. Clara cell protein 16 release from the nasal mucosa in allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and exposure to air pollutants. Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju 2018;69:215-9.
205. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, Hammami B, Hamza-Chaffai A. Cadmium and nickel in blood of Tunisian population and risk of nasosinusal polyposis disease. Environmental science and pollution research Int 2015;22:3586-93.
206. Khlifi R, Olmedo P, Gil F, Chakroun A, Hammami B, Hamza-Chaffai A. Heavy metals in normal mucosa and nasal polyp tissues from Tunisian patients. Environmental science and pollution research Int 2015;22:463-71.
207. Yamin M, Holbrook EH, Gray ST, Busaba NY, Lovett B, Hamilos DL. Profibrotic transforming growth factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:573-82.
208. Tomaszewska M, Sarnowska E, Rusetska N, et al. Role of Vitamin D and Its Receptors in the Pathophysiology of Chronic Rhinosinusitis. J the Am College of Nutrition 2019;38:108-18.
209. Mulligan JK, Pasquini WN, Carroll WW, et al. Dietary vitamin D3 deficiency exacerbates sinonasal inflammation and alters local 25(OH)D3 metabolism. PloS one 2017;12:e0186374.
210. Bravo DT, Soudry E, Edward JA, et al. Characterization of human upper airway epithelial progenitors. Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:841-7.
211. Kohanski MA, Workman AD, Patel NN, et al. Solitary chemosensory cells are a primary epithelial source of IL-25 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2018;142:460-9.e7.
212. Hanif T, Dhaygude K, Kankainen M, et al. Birch pollen allergen immunotherapy reprograms nasal epithelial transcriptome and recovers microbial diversity. J Allergy Clin Immunol 2019;143:2293-6.e11.
213. Yilmaz ÖH, Katajisto P, Lamming DW, et al. mTORC1 in the Paneth cell niche couples intestinal stem-cell function to calorie intake. Nature 2012;486:490.
214. Toppila-Salmi S, van Drunen CM, Fokkens WJ, et al. Molecular mechanisms of nasal epithelium in rhinitis and rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015;15:495.
215. Malinsky RR, Valera FCP, Cavallari FE, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinusal extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Eur archives of oto-rhino-laryngology 2013;270:1345-8.
216. Homma T, Kato A, Sakashita M, et al. Potential Involvement of the Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Epiregulin and Matrix Metalloproteinase-1 in Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis. Am J respiratory cell and molecular biology 2017;57:334-45.
217. Muluk NB, Arikan OK, Atasoy P, Kilic R, Yalcinozan ET. The role of MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in the pathogenesis of nasal polyps: Immunohistochemical assessment at eight different levels in the epithelial, subepithelial, and deep layers of the mucosa. ENT J. 2015;94:E1-13.
218. Wang L-F, Chien C-Y, Chiang F-Y, Chai C-Y, Tai C-F. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Am J Rhinol Allergy 2012;26:e1-4.
219. Chen X, Chang L, Li X, et al. Tc17/IL-17A Up-Regulated the Expression of MMP-9 via NF-kappaB Pathway in Nasal Epithelial Cells of Patients With Chronic Rhinosinusitis. Front Immunol 2018;9:2121.
220. Yang LY, Li X, Li WT, et al. Vgamma1+ gammadeltaT Cells Are Correlated With Increasing Expression of Eosinophil Cationic Protein and Metalloproteinase-7 in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Inducing the Formation of Edema. Allergy, asthma & immunology research 2017;9:142-51.
221. Li X, Tao Y, Li X. Expression of MMP-9/TIMP-2 in nasal polyps and its functional implications. Int J Clin and experimental pathology 2015;8:14556-61.
222. Suzuki M, Ramezanpour M, Cooksley C, et al. Sirtuin-1 Controls Poly (I:C)-Dependent Matrix Metalloproteinase 9 Activation in Primary Human Nasal Epithelial Cells. Am J respiratory cell and molecular biology 2018;59:500-10.
223. Xiang R, Zhang Q-P, Zhang W, et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Eur archives of oto-rhino-laryngology 2019;276:115-30.
224. Yeo N-K, Eom D-W, Oh MY, Lim HW, Song YJ. Expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in nonrecurrent vs recurrent nasal polyps. Ann of Allergy, Asthma & Immunology2013;111:205-10.
225. Hupin C, Gohy S, Bouzin C, Lecocq M, Polette M, Pilette C. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis. Allergy 2014;69:1540-9.
226. Kim B, Lee H-J, Im N-R, et al. Effect of matrix metalloproteinase inhibitor on disrupted E-cadherin after acid exposure in the human nasal epithelium. Laryngoscope 2018;128:E1-E7.
227. Deng H, Sun Y, Wang W, et al. The hippo pathway effector Yes-associated protein promotes epithelial proliferation and remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy 2019;74:731-42.
228. Ishida A, Ohta N, Suzuki Y, et al. Expression of Pendrin Periostin in Allergic Rhinitis Chronic Rhinosinusitis. Allergology Int 2012;61:589-95.
229. Lehmann AE, Scangas GA, Bergmark RW, Rassi EE, Stankovic KM, Metson R. Periostin and Inflammatory Disease: Implications for Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery 2019, https://dx.doi.org/10.1177/0194599819838782:194599819838782.
230. Shiono O, Sakuma Y, Komatsu M, et al. Differential expression of periostin in the nasal polyp may represent distinct histological features of chronic rhinosinusitis. Auris, Nasus, Larynx 2015;42:123-7.
231. Yang H-W, Park J-H, Shin J-M, Lee H-M. Glucocorticoids ameliorate periostin-induced tissue remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin Experimental allergy J 2018, https://dx.doi.org/10.1111/cea.13267.
232. Milonski J, Zielinska-Blizniewska H, Przybylowska K, et al. Significance of CYCLOOXYGENASE-2(COX-2), PERIOSTIN (POSTN) and INTERLEUKIN-4(IL-4) gene expression in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Eur archives of oto-rhino-laryngology Surgery 2015;272:3715-20.
233. Ohta N, Ishida A, Kurakami K, et al. Expressions and roles of periostin in otolaryngological diseases. Allergology Int : official J the Japanese Society of Allergology 2014;63:171-80.
234. Xu M, Chen D, Zhou H, Zhang W, Xu J, Chen L. The Role of Periostin in the Occurrence and Progression of Eosinophilic Chronic Sinusitis with Nasal Polyps. Scientific reports 2017;7:9479.
235. Laury AM, Hilgarth R, Nusrat A, Wise SK. Periostin and receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand expression in allergic fungal rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:716-24.
236. Wei Y, Ma R, Zhang J, et al. Excessive periostin expression and Th2 response in patients with nasal polyps: association with asthma. J thoracic disease 2018;10:6585-97.
237. Wang M, Wang X, Zhang N, et al. Association of periostin expression with eosinophilic inflammation in nasal polyps. J

Allergy Clin Immunol 2015;136:1700-9.
238. Ebenezer JA, Christensen JM, Oliver BG, et al. Periostin as a marker of mucosal remodelling in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2017;55:234-41.
239. Carpagnano GE, Scioscia G, Lacedonia D, et al. Looking for Airways Periostin in Severe Asthma: Could It Be Useful for Clustering Type 2 Endotype? Chest 2018;154:1083-90.
240. Kim DW, Kulka M, Jo A, et al. Cross-talk between human mast cells and epithelial cells by IgE-mediated periostin production in eosinophilic nasal polyps. The J Allergy Clin Immunol 2017;139:1692-5.e6.
241. Jiao J, Wang C, Zhang L. Epithelial physical barrier defects in chronic rhinosinusitis. Expert review of Clin immunology 2019;15:679-88.
242. Yu XM, Li CW, Li YY, et al. Down-regulation of EMP1 is associated with epithelial hyperplasia and metaplasia in nasal polyps. Histopathology 2013;63:686-95.
243. Soyka MB, Wawrzyniak P, Eiwegger T, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1087-96.e10.
244. Suzuki H, Koizumi H, Ikezaki S, et al. Electrical Impedance and Expression of Tight Junction Components of the Nasal Turbinate and Polyp. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2016;78:16-25.
245. Jiao J, Wang M, Duan S, et al. Transforming growth factor-beta1 decreases epithelial tight junction integrity in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2018;141:1160-3.e9.
246. Li Y, Wang X, Wang R, et al. The expression of epithelial intercellular junctional proteins in the sinonasal tissue of subjects with chronic rhinosinusitis: a histopathologic study.ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2014;76:110-9.
247. Kim R, Chang G, Hu R, Phillips A, Douglas R. Connexin gap junction channels and chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:611-7.
248. Toppila-Salmi SK, Drunen CMv, Fokkens WJ, et al. Molecular Mechanisms of Nasal Epithelium in Rhinitis and Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2015, 10.1007/s11882-014-0495-8.
249. Cutting GR. Modifier genetics: cystic fibrosis. Annu Rev Genomics Hum Genet 2005;6:237-60.
250. Li YY, Li CW, Chao SS, et al. Impairment of cilia architecture and ciliogenesis in hyperplastic nasal epithelium from nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1282-92.
251. Jiao J, Duan S, Meng N, Li Y, Fan E, Zhang L. Role of IFN-gamma, IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin and experimental allergy : 2016;46:449-60.
252. Ma Y, Sun Y, Jiang L, et al. WDPCP regulates the ciliogenesis of human sinonasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis. Cytoskeleton (Hoboken, NJ) 2017;74:82-90.
253. Tipirneni KE, Zhang S, Cho D-Y, et al. Submucosal gland mucus strand velocity is decreased in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:509-12.
254. El-Anwar M, Hamed AA, Mohamed AES, Nofal AA-F, Mohamed MA, Abdel-Aziz H. Surfactant protein a expression in chronic rhinosinusitis and atrophic rhinitis. Int archives of otorhinolaryngology 2015;19:130-4.
255. Tengroth L, Millrud CR, Kvarnhammar AM, Georen SK, Latif L, Cardell L-O. Functional effects of Toll-like receptor (TLR)3, 7, 9, RIG-I and MDA-5 stimulation in nasal epithelial cells. PloS one 2014;9:e98239.
256. Sun Y, Zhou B, Wang C, et al. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF-kappaB expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2012;26:104-9.
257. Hu H, Li H. Prunetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production and MUC5AC expression by inactivating the TLR4/MyD88 pathway in human nasal epithelial cells. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie 2018;106:1469-77.
258. Shimizu S, Kouzaki H, Kato T, Tojima I, Shimizu T. HMGB1-TLR4 signaling contributes to the secretion of interleukin 6 and interleukin 8 by nasal epithelial cells. Am J Rhinol Allergy 2016;30:167-72.
259. Tsai Y-J, Chi JC-Y, Hao C-Y, Wu W-B. Peptidoglycan induces bradykinin receptor 1 expression through Toll-like receptor 2 and NF-kappaB signaling pathway in human nasal mucosa-derived fibroblasts of chronic rhinosinusitis patients. J cellular physiology 2018;233:7226-38.
260. Shin SH, Kim YH, Jin HS, Kang SH. Alternaria Induces Production of Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Fibroblasts Through Toll-like Receptor 2. Allergy, asthma & immunology research 2016;8:63-8.
261. Cho J-S, Kang J-H, Um J-Y, Han I-H, Park I-H, Lee H-M. Lipopolysaccharide induces pro-inflammatory cytokines and MMP production via TLR4 in nasal polyp-derived fibroblast and organ culture. PloS one 2014;9:e90683.
262. Cho J-S, Kim J-A, Park J-H, Park I-H, Han I-H, Lee H-M. Toll-like receptor 4-mediated expression of interleukin-32 via the c-Jun N-terminal kinase/protein kinase B/cyclic adenosine monophosphate response element binding protein pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1020-8.
263. Park SK, Jin SY, Yeon SH, et al. Role of Toll-like receptor 9 signaling on activation of nasal polyp-derived fibroblasts and its association with nasal polypogenesis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:1001-12.
264. 264. Xu J, Lee J-W, Park S-K, et al. Toll-like receptor 9 ligands increase type I interferon induced B-cell activating factor expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clin immunology (Orlando, Fla) 2018;197:19-26.
265. Jardeleza C, Miljkovic D, Baker L, et al. Inflammasome gene expression alterations in Staphylococcus aureus biofilm-associated chronic rhinosinusitis. Rhinology 2013;51:315-22.
266. Lin H, Li Z, Lin D, Zheng C, Zhang W. Role of NLRP3 Inflammasome in Eosinophilic and Non-eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Inflammation 2016;39:2045-52.
267. Freund JR, Mansfield CJ, Doghramji LJ, et al. Activation of airway epithelial bitter taste receptors by Pseudomonas aeruginosa quinolones modulates calcium, cyclic-AMP, and nitric oxide signaling. J Biol Chem 2018;293:9824-40.
268. Lee RJ, Cohen NA. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease. J Molecular Medicine 2014;92:1235-44.
269. Cohen NA. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2017;127:44-51.
270. Tieu DD, Peters AT, Carter RG, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2010;125:667-75.
271. Seshadri S, Lin DC, Rosati M, et al. Reduced expression of antimicrobial PLUNC proteins in nasal polyp tissues of patients with chronic rhinosinusitis. Allergy 2012;67:920-8.
272. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Biomarker assessment in chronic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Endothelin-1, TARC/CCL17, neopterin, and alpha-defensins. Allergy and asthma proceedings 2016;37:35-42.
273. Lim AI, Verrier T, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Developmental options and functional plasticity of innate lymphoid cells. Curr Opimmunology 2017;44:61-8.
274. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System. 2019:1-319.
275. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. Immunological reviews 2018;286:74-85.
276. Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. Nat Rev Immunology 2017;17:665.
277. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clin implications. Allergy 2018;73:837-50.
278. Shikhagaie MM, Germar K, Bal SM, Ros XR, Spits H. Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. Nat Rev Rheumatology 2017;13:164.
279. Dogan M, Sahin M, Yenisey C. Increased TSLP, IL-33, IL-25, IL-19, IL 21 and amphiregulin (AREG) levels in chronic rhinosinusitis with nasal polyp. Eur archives of oto-rhino-laryngology 2019, https://dx.doi.org/10.1007/s00405-019-05379-8.
280. Nagata Y, Maruoka S, Gon Y, et al. Expression

of IL-25, IL-33, and Thymic Stromal Lymphopoietin in Nasal Polyp Gland Duct Epithelium in Patients With Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2019, https://dx.doi.org/10.1177/1945892419835333:1945892419835333.
281. Lam M, Hull L, Imrie A, et al. Interleukin-25 and interleukin-33 as mediators of eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2015;29:175-81.
282. Wang WW, Lu DM, Zheng M, Zhang JG, Zhang B. TSLP regulates eotaxin-1 production by nasal epithelial cells from patients with eosinophilic CRSwNP. Rhinology 2018;56:370-7.
283. Ouyang Y, Fan E, Li Y, Wang X, Zhang L. Clin characteristics and expression of thymic stromal lymphopoetin in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties 2013;75:37-45.
284. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. The J Allergy Clin Immunol 2013;132:593-600.e12.
285. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, et al. PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clin Exp Allergy 2007;37:1009-22.
286. Derycke L, Zhang N, Holtappels G, Dutre T, Bachert C. IL-17A as a regulator of neutrophil survival in nasal polyp disease of patients with and without cystic fibrosis. J cystic fibrosis 2012;11:193-200.
287. van Drunen CM, Reinartz S, Wigman J, Fokkens WJ. Inflammation in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. Immunol Allergy Clin North Am 2009;29:621-9.
288. Zhang N, Holtappels G, Claeys C, Huang G, van Cauwenberge P, Bachert C. Pattern of inflammation and impact of Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyps from southern China. Am J Rhinol 2006;20:445-50.
289. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. J Allergy Clin Immunol 2008;122:961-8.
290. Kim DW, Eun KM, Roh EY, Shin S, Kim D-K. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in Asian Patients Shows Mixed Inflammatory Patterns and Neutrophil-Related Disease Severity. Mediators of inflammation 2019;2019:7138643.
291. Wang H, Li Z-Y, Jiang W-X, et al. The activation and function of IL-36gamma in neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. The J Allergy Clin Immunol 2018;141:1646-58.
292. Kim DW, Kim D-K, Jo A, et al. Age-Related Decline of Neutrophilic Inflammation Is Associated with Better Postoperative Prognosis in Non-eosinophilic Nasal Polyps. PloS one 2016;11:e0148442.
293. Pothoven KL, Norton JE, Suh LA, et al. Neutrophils are a major source of the epithelial barrier disrupting cytokine oncostatin M in patients with mucosal airways disease. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1966-78.e9.
294. Morse JC, Li P, Ely KA, et al. Chronic rhinosinusitis in elderly patients is associated with an exaggerated neutrophilic proinflammatory response to pathogenic bacteria. J Allergy Clin Immunol 2019;143:990-1002.e6.
295. Wu D, Mueller SK, Nocera AL, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. TREM-1 Neutrophil Activation Pathway Is Suppressed in Eosinophilic Nasal Polyps. Am J Rhinol Allergy 2018;32:359-68.
296. Banks CA, Schlosser RJ, Wang EW, Casey SE, Mulligan RM, Mulligan JK. Macrophage Infiltrate Is Elevated in CRSwNP Sinonasal Tissue Regardless of Atopic Status. Otolaryngology--head and neck surgery 2014;151:215-20.
297. Poposki JA, Uzzaman A, Nagarkar DR, et al. Increased expression of the chemokine CCL23 in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2011;128:73-81 e4.
298. Krysko O, Holtappels G, Zhang N, et al. Alternatively activated macrophages and impaired phagocytosis of S. aureus in chronic rhinosinusitis. Allergy 2011;66:396-403.
299. Khawar MB, Abbasi MH, Sheikh N. IL-32: A Novel Pluripotent Inflammatory Interleukin, towards Gastric Inflammation, Gastric Cancer, and Chronic Rhino Sinusitis. Mediators of inflammation 2016;2016:8413768.
300. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. Am J respiratory and critical care medicine 2013;187:49-57.
301. Peterson S, Poposki JA, Nagarkar DR, et al. Increased expression of CC chemokine ligand 18 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2012;129:119.
302. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Increased expression of factor XIII-A in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2013;132:584-92.e4.
303. Peric A, Baletic N, Sotirovic J, Spadijer-Mirkovic C. Macrophage inflammatory protein-1 production and eosinophil infiltration in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Ann of Otology, Rhinology, and Laryngology 2015;124:266-72.
304. Kaczmarek M, Banaszewski J, Leszczynska M, et al. High frequency of macrophages expressing elevated level of CD80, PD-Ls and TLR1 in nasal polyps of CRS patients. Immunobiology 2019;224:154-62.
305. Piliponsky AM, Romani L. The contribution of mast cells to bacterial and fungal infection immunity. Immunological Reviews 2018;282:188-97.
306. Pawankar R, Lee KH, Nonaka M, Takizawa R. Role of mast cells and basophils in chronic rhinosinusitis. Clin Allergy Immunol 2007;20:93-101.
307. Cao PP, Zhang YN, Liao B, et al. Increased local IgE production induced by common aeroallergens and phenotypic alteration of mast cells in Chinese eosinophilic, but not non-eosinophilic, chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Clin Exp Allergy 2014;44:690-700.
308. Cahill KN, Laidlaw TM. Pathogenesis of Aspirin-Induced Reactions in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. Immunology and allergy clinics of North America 2016;36:681-91.
309. Borish L. Aspirin-exacerbated Respiratory Disease: A Syndrome of Mast Cell–mediated PgD2 Overproduction. Am J Respiratory and Critical Care Medicine 2019;200:651-2.
310. Takabayashi T, Kato A, Peters AT, et al. Glandular mast cells with distinct phenotype are highly elevated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2012;130:410-20.e5.
311. Zhai G-T, Li J-X, Zhang X-H, Liao B, Lu X, Liu Z. Increased accumulation of CD30 ligand-positive mast cells associates with eosinophilic inflammation in nasal polyps. Laryngoscope 2019;129:E110-E7.
312. Zhai G-T, Wang H, Li J-X, et al. IgD-activated mast cells induce IgE synthesis in B cells in nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1489-99.e23.
313. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and non-allergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;131:110-6. e1.
314. Kern RC. Biologics and the treatment of chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol, 2013, 117-8.
315. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P, et al. Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions [published erratum appears in Otolaryngol Head Neck Surg 1997 Sep;117(3 Pt 1):187]. Otolaryngol Head Neck Surg 1997;116:S1-20.
316. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephart GM, Gleich GJ. A Clin and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. J Allergy Clin Immunol 1988;81:867-75.
317. Polzehl D, Moeller P, Riechelmann H, Perner S. Distinct features of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Allergy 2006;61:1275-9.
318. Payne SC, Borish L, Steinke JW. Genetics and phenotyping in chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 2011, S0091-6749(11)00846-3.
319. Lou H, Zhang N, Bachert C, Zhang L. Highlights of eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps in definition, prognosis, and advancement. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:1218-25.
320. Cao PP, Li HB, Wang BF, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. J Allergy Clin Immunol 2009,

S0091-6749(09)00793-3 .
321. Payne SC, Early SB, Huyett P, Han JK, Borish L, Steinke JW. Evidence for distinct histological profile of nasal polyps: with and without eosinophilia. Laryngoscope 2011;121:2262-7.
322. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1230-9.
323. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;142:64-71.
324. Vlaminck S, Vauterin T, Hellings PW, et al. The importance of local eosinophilia in the surgical outcome of chronic rhinosinusitis: a 3-year prospective observational study. Am J Rhinol Allergy 2014;28:260-4.
325. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC Study. Allergy 2015;70:995-1003.
326. Tajudeen BA, Ganti A, Kuhar HN, et al. The presence of eosinophil aggregates correlates with increased postoperative prednisone requirement. Laryngoscope 2019;129:794-9.
327. Yip KH, Papadopoulos M, Pant H, Tumes DJ. The role of invariant T cells in inflammation of the skin and airways. Seminars in immunopathology 2019;41:401-10.
328. Luukkainen A, Puan KJ, Yusof N, et al. A Co-culture Model of PBMC and Stem Cell Derived Human Nasal Epithelium Reveals Rapid Activation of NK and Innate T Cells Upon Influenza A Virus Infection of the Nasal Epithelium. Frontiers in immunology 2018;9:2514.
329. Kowalski ML, Lewandowska-Polak A, Wozniak J, et al. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma. Allergy 2005;60:631-7.
330. 330. Van Zele T, Coppieters F, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Local complement activation in nasal polyposis. Laryngoscope 2009;119:1753-8.
331. Smith SE, Schlosser RJ, Yawn JR, Mattos JL, Soler ZM, Mulligan JK. Sinonasal T-cell expression of cytotoxic mediators granzyme B and perforin is reduced in patients with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2017;31:352-6.
332. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Immunity, inflammation and disease 2017;5:233-43.
333. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. J Clin Invest 2003;112:1029-36.
334. Bernardes JF, Shan J, Tewfik M, Hamid Q, Frenkiel S, Eidelman DH. Protein nitration in chronic sinusitis and nasal polyposis: Role of eosinophils. Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2004;131:696-703.
335. Gevaert E, Zhang N, Krysko O, et al. Extracellular eosinophilic traps in association with Staphylococcus aureus at the site of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1849-60.e6.
336. Pleass RJ, Lang ML, Kerr MA, Woof JM. IgA is a more potent inducer of NADPH oxidase activation and degranulation in blood eosinophils than IgE. Mol Immunol 2007;44:1401-8.
337. Feldman S, Kasjanski R, Poposki J, et al. Chronic airway inflammation provides a unique environment for B cell activation and antibody production. Clin and experimental allergy : J the British Society for Allergy and Clin Immunology 2017;47:457-66.
338. an Zele T, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P, Bachert C. Local immunoglobulin production in nasal polyposis is modulated by superantigens. Clin Exp Allergy 2007;37:1840-7.
339. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. J Allergy Clin Immunol 1994;94:1202-13.
340. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2010;125:1069-76.e4.
341. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1024-31.e14.
342. Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clin Presentations in Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol In practice 2019, 10.1016/j.jaip.2019.05.009.
343. Wang X, Zhang N, Bo M, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1344-53.
344. Tan BK, Klingler AI, Poposki JA, et al. Heterogeneous inflammatory patterns in chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chicago, Illinois. J Allergy Clin Immunol 2017;139:699-703.e7.
345. Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dexpramipexole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size. Laryngoscope 2019;129:E61-e6.
346. Kim JH, Kim GE, Cho GS, et al. Natural killer cells from patients with chronic rhinosinusitis have impaired effector functions. PloS one 2013;8:e77177.
347. Kim JH, Choi GE, Lee B-J, et al. Natural killer cells regulate eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. Scientific reports 2016;6:27615.
348. Baba S, Kondo K, Suzukawa M, Ohta K, Yamasoba T. Distribution, subtype population, and IgE positivity of mast cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Ann of Allergy, Asthma & Immunology 2017;119:120-8.
349. Perez-Novo C, Pezato R. Dendritic cell subset expression in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Curr Opallergy and Clin immunology 2017;17:1-4.
350. Pezato R, Perez-Novo C, Holtappels G, et al. The expression of dendritic cell subsets in severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps is altered. Immunobiology 2014;219:729-36.
351. Zheng R, Wang D, Wang K, et al. Elevated expression of IL-17RB and ST2 on myeloid dendritic cells is associated with a Th2-skewed eosinophilic inflammation in nasal polyps. Clin and translational allergy 2018;8:50.
352. Shi L-L, Song J, Xiong P, et al. Disease-specific T-helper cell polarizing function of lesional dendritic cells in different types of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J respiratory and critical care medicine 2014;190:628-38.
353. Lin X, Zhuang X, Li C, Wang X. Interactions between dendritic cells and T lymphocytes in pathogenesis of nasal polyps. Experimental and therapeutic medicine 2018;15:5167-72.
354. Krohn IK, Bobic S, Dooley J, et al. Programmed cell death-1 expression correlates with disease severity and IL-5 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy 2017;72:985-93.
355. Liu CC, Zhang HL, Zhi LL, et al. CDK5 Regulates PD-L1 Expression and Cell Maturation in Dendritic Cells of CRSwNP. Inflammation 2019;42:135-44.
356. Sallusto F. Heterogeneity of Human CD4+ T Cells Against Microbes. Annual Review of Immunology 2016;34:317-34.
357. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S53-72.
358. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. Science 2010;327:1098-102.
359. Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC. Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. Current pharmacology reports 2017;3:346-59.
360. DuPage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immune-mediated disease. Nat Rev Immunology 2016;16:149.
361. Tan BK, Min J-Y, Hulse KE. Acquired Immunity in Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:49.
362. Palmer C, Mulligan JK, Smith SE, Atkinson C. The role of regulatory T cells in the regulation of upper airway inflammation. Am J Rhinol Allergy 2017;31:345-51.
363. Derycke L, Eyerich S, Crombruggen KV, et al. Mixed T helper cell signatures in chronic rhinosinusitis with and without polyps. PloS one 2014;9:e97581.
364. Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. Allergy & rhinology 2014;5:146-56.

365. Macri GF, Greco A, Marinelli C, et al. Evidence and role of autoantibodies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int J Immunopathology and Pharmacology 2014;27:155-61.
366. Lefrancois P, Chapdelaine H, Cote B, Desrosiers M. A role for auto-immunity in chronic rhinosinusitis? Lessons learned from sub-epidermal bullous disorders of the skin. Allergy Asthma Clin Immunol 2016;12:38.
367. Tan BK, Li QZ, Suh L, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1198-206 e1.
368. Jeffe JS, Seshadri S, Hamill KJ, et al. A role for anti-BP180 autoantibodies in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2013;123:2104-11.
369. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis. Allergy and asthma proceedings 2015;36:473-80.
370. Wang M, Zhang N, Zheng M, et al. Cross-talk between TH2 and TH17 pathways in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2019, 10.1016/j.jaci.2019.06.023.
371. Ickrath P, Kleinsasser N, Ding X, et al. Accumulation of CD69+ tissue-resident memory T cells in the nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. Int J molecular medicine 2018;42:1116-24.
372. Xiao L, Jia L, Bai L, et al. Phenotypic and functional characteristics of IL-21-expressing CD8(+) T cells in human nasal polyps. Scientific reports 2016;6:30362.
373. Kong D-H, Kim YK, Kim MR, Jang JH, Lee S. Emerging Roles of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) in Immunological Disorders and Cancer. Int J molecular sciences 2018;19:1057.
374. Batzakakis D, Stathas T, Mastronikolis N, Kourousis C, Aletras A, Naxakis S. Adhesion molecules as predictors of nasal polyposis recurrence. Am J Rhinol Allergy 2014;28:20-2.
375. Oyer SL, Nagel W, Mulligan JK. Differential expression of adhesion molecules by sinonasal fibroblasts among control and chronic rhinosinusitis patients. Am J Rhinol Allergy 2013;27:381-6.
376. Tsutsumiuchi T, Hoshino H, Fujieda S, Kobayashi M. Induction of peripheral lymph node addressin in human nasal mucosa with eosinophilic chronic rhinosinusitis. Pathology 2019;51:268-73.
377. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. Annu Rev Immunol 2011;29:273-93.
378. Aazami H, Seif F, Ghalehbaghi B, et al. Levels of total IgA and IgA subclasses in the serum of chronic rhinosinusitis patients. Medical J the Islamic Republic of Iran 2018;32:94.
379. Gevaert P, Nouri-Aria KT, Wu H, et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Allergy 2013;68:55-63.
380. Baba S, Kondo K, Toma-Hirano M, et al. Local increase in IgE and class switch recombination to IgE in nasal polyps in chronic rhinosinusitis. Clin and experimental allergy : 2014;44:701-12.
381. Dilidaer, Zheng Y, Liu Z, et al. Increased BAFF expression in nasal polyps is associated with local IgE production, Th2 response and concomitant asthma. Eur archives of oto-rhino-laryngology2017;274:1883-90.
382. 382. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S73-80.
383. McCoy KD, Ronchi F, Geuking MB. Host-microbiota interactions and adaptive immunity. Immunological reviews 2017;279:63-9.
384. Tan BK, Peters AT, Schleimer RP, Hulse KE. Pathogenic and protective roles of B cells and antibodies in patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2018;141:1553-60.
385. Keswani A, Dunn NM, Manzur A, et al. The Clin Significance of Specific Antibody Deficiency (SAD) Severity in Chronic Rhinosinusitis (CRS). J Allergy Clin Immunolln practice 2017;5:1105-11.
386. Hulse KE, Norton JE, Suh L, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by B-cell inflammation and EBV-induced protein 2 expression. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1075-83, 83.e1-7.
387. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. Allergy 2005;60:71-9.
388. Lau A, Lester S, Moraitis S, et al. Tertiary lymphoid organs in recalcitrant chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1371-3.e6.
389. Kato A, Peters A, Suh L, et al. Evidence of a role for B cell-activating factor of the TNF family in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1385-92, 92 e1-2.
390. Chen J-B, James LK, Davies AM, et al. Antibodies and superantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1195-204.e11.
391. Patou J, Holtappels G, Affleck K, van Cauwenberge P, Bachert C. Syk-kinase inhibition prevents mast cell activation in nasal polyps. Rhinology 2011;49:100-6.
392. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1442-53.
393. Barham HP, Osborn JL, Snidvongs K, Mrad N, Sacks R, Harvey RJ. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:565-72.
394. Kuhar HN, Tajudeen BA, Mahdavinia M, Gattuso P, Ghai R, Batra PS. Inflammatory infiltrate and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with and without polyps: structured histopathologic analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:679-89.
395. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. Allergy 2018;73:993-1002.
396. Rehl RM, Balla AA, Cabay RJ, Hearp ML, Pytynia KB, Joe SA. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2007;21:651-7.
397. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2004;114:1895-905.
398. Van Bruaene N, Bachert C. Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:8-11.
399. Shi LL, Xiong P, Zhang L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. Allergy 2013;68:101-9.
400. Schleimer RP, Berdnikovs S. Etiology of epithelial barrier dysfunction in patients with type 2 inflammatory diseases. The J Allergy Clin Immunol 2017;139:1752-61.
401. Zhang N, Van Crombruggen K, Gevaert E, Bachert C. Barrier function of the nasal mucosa in health and type-2 biased airway diseases. Allergy 2016;71:295-307.
402. Ramezanpour M, Moraitis S, Smith JLP, Wormald PJ, Vreugde S. Th17 Cytokines Disrupt the Airway Mucosal Barrier in Chronic Rhinosinusitis. Mediators of inflammation 2016;2016:9798206.
403. Pothoven KL, Norton JE, Hulse KE, et al. Oncostatin M promotes mucosal epithelial barrier dysfunction, and its expression is increased in patients with eosinophilic mucosal disease. J Allergy Clin Immunol 2015;136:737-46.e4.
404. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. Annual review of pathology 2017;12:331-57.
405. Pothoven KL, Schleimer RP. The barrier hypothesis and Oncostatin M: Restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease. Tissue barriers 2017;5:e1341367.
406. de Borja Callejas F, Picado C, Martinez-Anton A, et al. Differential expression of remodeling markers by tissue structure in nasal polyposis. Am J Rhinol Allergy 2013;27:e69-74.
407. Shimizu S, Gabazza EC, Ogawa T, et al. Role of thrombin in chronic rhinosinusitis-associated tissue remodeling. Am J Rhinol Allergy 2011;25:7-11.
408. Shimizu S, Tojima I, Takezawa K, Matsumoto K, Kouzaki H, Shimizu T. Thrombin and activated coagulation factor X stimulate the release of cytokines and fibronectin from nasal polyp fibroblasts via protease-activated receptors. Am J Rhinol Allergy 2017;31:13-8.

409. Shimizu S, Ogawa T, Takezawa K, Tojima I, Kouzaki H, Shimizu T. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in nasal mucosa and nasal secretions of chronic rhinosinusitis with nasal polyp. Am J Rhinol Allergy 2015;29:235-42.
410. Takabayashi T, Tanaka Y, Susuki D, et al. Increased expression of L-plastin in nasal polyp of patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease. Allergy 2019;74:1307-16.
411. Mueller SK, Nocera AL, Dillon ST, Libermann TA, Wendler O, Bleier BS. Tissue and Exosomal Serine Protease Inhibitors Are Significantly Overexpressed in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. Am J Rhinol Allergy 2019, https://dx.doi.org/10.1177/1945892419831108:1945892419831108.
412. Karatzanis AD, Samara KD, Antoniou KM, et al. Investigation of angiogenetic pathways in nasal polyposis. Molecular medicine reports 2012;5:1158-62.
413. Luukkainen A, Seppala M, Renkonen J, et al. Low lymphatic vessel density associates with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2017;55:181-91.
414. Mostafa HS, Fawzy TO, Jabri WR, Ayad E. Lymphatic obstruction: a novel etiologic factor in the formation of antrochoanal polyps. Ann of Otology, Rhinology, and Laryngology 2014;123:381-6.
415. Li Y, Li L, Wang T, et al. Analysis of epidermal growth factor signaling in nasal mucosa epithelial cell proliferation involved in chronic rhinosinusitis. Chinese medical journal 2014;127:3449-53.
416. Bae CH, Kim JS, Song S-Y, Kim Y-W, Park S-Y, Kim Y-D. Insulin-like growth factor-1 induces MUC8 and MUC5B expression via ERK1 and p38 MAPK in human airway epithelial cells. Biochemical and biophysical research communications 2013;430:683-8.
417. Muluk NB, Arikan OK, Atasoy P, Kilic R, Yalcinozan ET. The role of platelet-derived growth factor in the pathogenesis of sinonasal polyps: immunohistochemical assessment in epithelial, subepithelial and deep layers of the mucosa. Clin and experimental otorhinolaryngology 2013;6:152-60.
418. Stevens PR, Tessema B, Brown SM, Parham K, Gronowicz G. Chronic rhinosinusitis osteoblasts differ in cellular properties from normal bone. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:124-31.
419. Wu D, Nocera AL, Mueller SK, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. Osteitis is associated with dysregulated pro-osteoblastic activity in patients with nasal polyps. Laryngoscope 2019;129:E102-E9.
420. Wang M, Ye T, Liang N, et al. Differing roles for TGF-beta/Smad signaling in osteitis in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2015;29:e152-9.
421. Hoggard M, Nocera A, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG, Bleier BS. The sinonasal microbiota, neural signaling, and depression in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:394-405.
422. Wu D, Mueller SK, Nocera AL, Finn K, Libermann TA, Bleier BS. Axonal Guidance Signaling Pathway Is Suppressed in Human Nasal Polyps. Am J Rhinol Allergy 2018;32:208-16.
423. Larsson O, Tengroth L, Xu Y, Uddman R, Kumlien Georén S, Cardell L-O. Substance P represents a novel first-line defense mechanism in the nose. J Allergy Clin Immunol 2018;141:128-36.e3.
424. Ismi O, Kara T, Polat G, et al. Is there any effect of neurotrophin-3 on the pathogenesis of non-allergic nasal polyps? The J laryngology and otology 2018;132:724-8.
425. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. Clin Transl Allergy 2017;7:22.
426. Kim KW, Ober C. Lessons Learned From GWAS of Asthma. Allergy, asthma & immunology research 2019;11:170-87.
427. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. J Allergy Clin Immunol 2013;131:975-7.
428. Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. Jama 2000;284:1814-9.
429. Hamilos DL. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. The J Allergy Clin Immunol In practice 2016;4:605-12.
430. Lynch SV, Boushey HA. The microbiome and development of allergic disease. Curr Opallergy and Clin immunology 2016;16:165-71.
431. Liu AH. Revisiting the hygiene hypothesis for allergy and asthma. The J Allergy Clin Immunol 2015;136:860-5.
432. Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1-12.
433. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. The J Allergy Clin Immunol 2017;140:14-23.
434. Kloepfer KM, Sarsani VK, Poroyko V, et al. Community-acquired rhinovirus infection is associated with changes in the airway microbiome. J Allergy Clin Immunol, 2017, 312-5.e8.
435. Kouzaki H, Matsumoto K, Kikuoka H, et al. Endogenous Protease Inhibitors in Airway Epithelial Cells Contribute to Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Am J respiratory and critical care medicine 2017;195:737-47.
436. 436. Kristjansson RP, Benonisdottir S, Davidsson OB, et al. A loss-of-function variant in ALOX15 protects against nasal polyps and chronic rhinosinusitis. Nature genetics 2019;51:267-76.
437. Li Z, Zeng M, Deng Y, et al. 15-Lipoxygenase 1 in nasal polyps promotes CCL26/eotaxin 3 expression through extracellular signal-regulated kinase activation. J Allergy Clin Immunol 2019, 10.1016/j.jaci.2019.06.037.
438. Yan B, Wang Y, Li Y, Wang C, Zhang L. Inhibition of arachidonate 15-lipoxygenase reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:270-80.
439. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. The J Allergy Clin Immunol 2018;141:1543-51.
440. Leth-Moller KB, Skaaby T, Linneberg A. Allergic rhinitis and allergic sensitisation are still increasing among Danish adults. Allergy 2019, 10.1111/all.14046.
441. Wang XY, Ma TT, Wang XY, et al. Prevalence of pollen-induced allergic rhinitis with high pollen exposure in grasslands of northern China. Allergy 2018;73:1232-43.
442. Wang XD, Zheng M, Lou HF, et al. An increased prevalence of self-reported allergic rhinitis in major Chinese cities from 2005 to 2011. Allergy 2016;71:1170-80.
443. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur Respir J 2004;24:758-64.
444. Cazzoletti L, Ferrari M, Olivieri M, et al. The gender, age and risk factor distribution differs in self-reported allergic and non-allergic rhinitis: a cross-sectional population-based study. Allergy Asthma Clin Immunol 2015;11:36-.
445. Olsson P, Berglind N, Bellander T, Stjarne P. Prevalence of self-reported allergic and non-allergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, gender, olfactory sense and smoking. Acta Otolaryngol 2003;123:75-80.
446. Brook CD, Kuperstock JE, Rubin SJ, Ryan MW, Platt MP. The association of allergic sensitization with radiographic sinus opacification. Am J Rhinol Allergy 2017;31:12-5.
447. Sahay S, Gera K, Bhargava SK, Shah A. Occurrence and impact of sinusitis in patients with asthma and/or allergic rhinitis. J Asthma 2016;53:635-43.
448. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. Am J Rhinol Allergy 2018, 10.1177/1945892418762891.
449. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. Rhinology Supplement 2017;54:1-30.
450. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. Eur position paper on diagnostic tools in rhinology. Rhinology 2019;57:1-41.
451. Stogbauer J, Wirkner K, Engel C, et al. Prevalence and risk factors of smell dysfunction - a comparison between five German population-based studies. Rhinology 2019, 10.4193/Rhin19.181.
452. Landis BN, Hummel T. New evidence for high occurrence of olfactory dysfunctions within the population. Am J Med 2006;119:91-2.
453. Liu B, Luo Z, Pinto JM, et al. Relationship

Between Poor Olfaction and Mortality Among Community-Dwelling Older Adults: A Cohort Study. Ann Intern Med 2019;170:673-81.
454. Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, Schumm LP, McClintock MK. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. PLoS One 2014;9:e107541.
455. Ciofalo A, Filiaci F, Romeo R, Zambetti G, Vestri AR. Epidemiological aspects of olfactory dysfunction. Rhinology 2006;44:78-82.
456. Damm M, Temmel A, Welge-Lussen A, et al. [Olfactory dysfunctions. Epidemiology and therapy in Germany, Austria and Switzerland]. HNO 2004;52:112-20.
457. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117:519-28.
458. Fark T, Hummel T. Olfactory disorders: distribution according to age and gender in 3,400 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:777-9.
459. Nordin S, Bramerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and Clin implications. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:10-5.
460. Quint C, Temmel AF, Schickinger B, Pabinger S, Ramberger P, Hummel T. Patterns of nonconductive olfactory disorders in eastern Austria: a study of 120 patients from the Department of Otorhinolaryngology at the University of Vienna. Wien Klin Wochenschr 2001;113:52-7.
461. Temmel AF, Quint C, Schickinger-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;128:635-41.
462. Forster G, Damm M, Gudziol H, et al. [Olfactory dysfunction. Epidemiology, pathophsiological classification, diagnosis and therapy]. HNO 2004;52:679-84.
463. Haxel BR. Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review. Laryngoscope 2019;129:1053-9.
464. Klimek L, Hummel T, Moll B, Kobal G, Mann WJ. Lateralized and bilateral olfactory function in patients with chronic sinusitis compared with healthy control subjects. Laryngoscope 1998;108:111-4.
465. Litvack JR, Mace JC, Smith TL. Olfactory function and disease severity in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2009;23:139-44.
466. Kohli P, Naik AN, Harruff EE, Nguyen SA, Schlosser RJ, Soler ZM. The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2017;127:309-20.
467. Soler ZM, Kohli P, Storck KA, Schlosser RJ. Olfactory Impairment in Chronic Rhinosinusitis Using Threshold, Discrimination, and Identification Scores. Chem Sens 2016;41:713-9.
468. Lane AP, Turner J, May L, Reed R. A genetic model of chronic rhinosinusitis-associated olfactory inflammation reveals reversible functional impairment and dramatic neuroepithelial reorganization. J Neurosci 2010;30:2324-9.
469. Pfaar O, Landis BN, Frasnelli J, Huttenbrink KB, Hummel T. Mechanical obstruction of the olfactory cleft reveals differences between orthonasal and retronasal olfactory functions. Chem Sens 2006;31:27-31.
470. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating olfactory sensitivity and distorted odor perception in allergic rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1005-10.
471. Landis BN, Hsieh JW, Coppin G. Circadian anosmia: A rare Clin presentation. Laryngoscope 2018;128:1537-9.
472. Negoias S, Friedrich H, Caversaccio MD, Landis BN. Rapidly fluctuating anosmia: A Clin sign for unilateral smell impairment. Laryngoscope 2016;126:E57-9.
473. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. Laryngoscope 2001;111:9-14.
474. Ganjaei KG, Soler ZM, Storck KA, Rowan NR, Othieno FA, Schlosser RJ. Variability in Retronasal Odor Identification Among Patients With Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2018;32:424-31.
475. Othieno F, Schlosser RJ, Storck KA, Rowan NR, Smith TL, Soler ZM. Retronasal olfaction in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2018;128:2437-42.
476. Landis BN, Giger R, Ricchetti A, et al. Retronasal olfactory function in nasal polyposis. Laryngoscope 2003;113:1993-7.
477. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. Laryngoscope 2017;127:291-5.
478. Stevens MH. Steroid-dependent anosmia. Laryngoscope 2001;111:200-3.
479. Jankowski R, Bodino C. Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization). Rhinology 2003;41:220-30.
480. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope 2019, 10.1002/lary.28233.
481. Rives P, Espitalier F, Michel G, Blanc X, Fortun C, Malard O. Prospective evaluation of oral corticosteroid as a predictor of postoperative olfactory recovery after functional endoscopic surgery for nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019;276:3359-66.
482. Haxel BR, Bertz-Duffy S, Fruth K, Letzel S, Mann WJ, Muttray A. Comparison of subjective olfaction ratings in patients with and without olfactory disorders. J Laryngology & Otology 2012;126:692-7.
483. Landis BN, Hummel T, Hugentobler M, Giger R, Lacroix JS. Ratings of overall olfactory function. Chem Sens 2003;28:691-4.
484. Philpott C, Wolstenholme C, Goodenough P, Clark A, Murty G. Comparison of Subjective Perception with Objective Measurement of Olfaction. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2006;134:488-90.
485. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2016;155:936-48.
486. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. Rhinology 2017;55:17-26.
487. Foroughipour M, Sharifian SM, Shoeibi A, Ebdali Barabad N, Bakhshaee M. Causes of headache in patients with a primary diagnosis of sinus headache. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268:1593-6.
488. Jones NS, Cooney TR. Facial pain and sinonasal surgery. Rhinology 2003;41:193-200.
489. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:691-700.
490. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. Allergy 2006;61:1280-9.
491. Eweiss AZ, Lund VJ, Barlow J, Rose G. Do patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps suffer with facial pain? Rhinology 2013;51:231-5.
492. Fahy C, Jones NS. Nasal polyposis and facial pain. Clin Otolaryngol Allied Sci 2001;26:510-3.
493. Clifton NJ, Jones NS. Prevalence of facial pain in 108 consecutive patients with paranasal mucopurulent discharge at endoscopy. J Laryngol Otol 2007;121:345-8.
494. Kieff DA, Busaba NY. Negative predictive value of normal nasal endoscopy for sinus disease as a cause of isolated facial pain. J Laryngol Otol 2011;125:1038-41.
495. Nguyen DT, Felix-Ravelo M, Arous F, Nguyen-Thi PL, Jankowski R. Facial pain/headache before and after surgery in patients with nasal polyposis. Acta Otolaryngol 2015;135:1045-50.
496. Nguyen DT, Felix-Ravelo M, Sonnet MH, et al. Assessment of facial pain and headache before and after nasal polyposis surgery with the DyNaChron questionnaire. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2016;133:301-5.
497. Moretz IW, Kountakis SE. Subjective headache before and after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol 2006;20:305-7.
498. Phillips JS, Vowler SL, Salam MA. Endoscopic sinus surgery for 'sinus headache'. Rhinology 2007;45:14-9.
499. Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Laryngoscope 2013;123:57-63.
500. Gregurić T, Baudoin T, Tomljenović D, Grgić M, Štefanović M, Kalogjera L. Relationship between nasal septal deformity, symptoms and disease severity in chronic rhinosinusitis. Eur archives of oto-rhino-laryngology 2016;273:671-7.

501. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. Am J Rhinol Allergy 2018.
502. Shields G, Seikaly H, LeBoeuf M, et al. Correlation between facial pain or headache and computed tomography in rhinosinusitis in Canadian and U.S. subjects. Laryngoscope 2003;113:943-5.
503. Falco JJ, Thomas AJ, Quin X, et al. Lack of correlation between patient reported location and severity of facial pain and radiographic burden of disease in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:1173-81.
504. Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis--correlation with nasal endoscopy and CT. Rhinology 2010;48:65-70.
505. Greguric T, Trkulja V, Baudoin T, Grgic MV, Smigovec I, Kalogjera L. Association between computed tomography findings and Clin symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017;274:2165-73.
506. Valenca MM, Valenca LP, Menezes TL. Computed tomography scan of the head in patients with migraine or tension-type headache. Arq Neuropsiquiatr 2002;60:542-7.
507. Amir I, Yeo JCL, Ram B. Audit of CT scanning of paranasal sinuses in patients referred with facial pain. Rhinology 2012;50:442-6.
508. Lal D, Rounds AB, Rank MA, Divekar R. Clin and 22-item Sino-Nasal Outcome Test symptom patterns in primary headache disorder patients presenting to otolaryngologists with "sinus" headaches, pain or pressure. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:408-16.
509. Perry BF, Login IS, Kountakis SE. Nonrhinologic headache in a tertiary rhinology practice. Otolaryngology - Head & Neck Surgery 2004;130:449-52.
510. Leong SC, Tsang HK, Wilkie MD, Banhegyi G. Characterisation of patients with endoscopy-negative, computer tomography-negative midfacial segment pain using the sinonasal outcome test. Rhinology 2014;52:78-83.
511. Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:9-15.
512. Diener HC, Dodick D, Evers S, et al. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. Lancet Neurol 2019;18:891-902.
513. Kari E, DelGaudio JM. Treatment of sinus headache as migraine: the diagnostic utility of triptans. Laryngoscope 2008;118:2235-9.
514. Ishkanian G, Blumenthal H, Webster CJ, Richardson MS, Ames M. Efficacy of sumatriptan tablets in migraineurs self-described or physician-diagnosed as having sinus headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Ther 2007;29:99-109.
515. West B, Jones NS. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. Laryngoscope 2001;111:581-6.
516. Agius AM, Jones NS, Muscat R. Prospective three-year follow up of a cohort study of 240 patients with chronic facial pain. J Laryngol Otol 2014;128:518-26.
517. Lal D, Rounds A, Dodick DW. Comprehensive management of patients presenting to the otolaryngologist for sinus pressure, pain, or headache. Laryngoscope 2015;125:303-10.
518. Leong SC, Lazarova L, Tsang HK, Banhegyi G. Treatment outcomes of midfacial segment pain: experience from the Liverpool multi-disciplinary team facial pain clinic. Rhinology 2015;53:35-40.
519. Brendish NJ, Mills S, Ewings S, Clark TW. Impact of point-of-care testing for respiratory viruses on antibiotic use in adults with exacerbation of airways disease. J Infect 2019;79:357-62.
520. Chiarella SE, Grammer LC. Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: screening and treatment. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:117-23.
521. Ebell MH, McKay B, Guilbault R, Ermias Y. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. British J General Practice 2016;66:e612-e32.
522. Godley FA, Casiano RR, Mehle M, McGeeney B, Gottschalk C. Update on the diagnostic considerations for neurogenic nasal and sinus symptoms: A current review suggests adding a possible diagnosis of migraine. Am J otolaryngology 2019;40:306-11.
523. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. Eur position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. Rhinology Supplement 2014;24:1-34.
524. Wormald PJ, Bassiouni A, Callejas CA, et al. The Int Classification of the radiological Complexity (ICC) of frontal recess and frontal sinus. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:332-7.
525. Expert Panel on Neurologic I, Kirsch CFE, Bykowski J, et al. ACR Appropriateness Criteria((R)) Sinonasal Disease. J Am Coll Radiol 2017;14:S550-S9.
526. Younis RT, Anand VK, Davidson B. The role of computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with sinusitis with complications. Laryngoscope 2002;112:224-9.
527. Bhattacharyya N. A comparison of symptom scores and radiographic staging systems in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol 2005;19:175-9.
528. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surgery 1997;117:S35-40.
529. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. Eur Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. Rhinology 2005;18.
530. Bayonne E, Kania R, Tran P, Huy B, Herman P. Intracranial complications of rhinosinusitis. A review, typical imaging data and algorithm of management*. Rhinology 2009;47:59-65.
531. Jaume F, Quintó L, Alobid I, Mullol J. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain: a population-based study (the PROSINUS study). BMJ open 2018;8:e018788.
532. Rombaux P, Duprez T, Hummel T. Olfactory bulb volume in the Clin assessment of olfactory dysfunction. Rhinology 2009;47:3-9.
533. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitus. Rhinology 1993;31:183-4.
534. Metson R, Gliklich RE, Stankiewicz JA, et al. Comparison of Sinus Computed Tomography Staging Systems. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 1997;117:372-9.
535. Oluwole M, Russell N, Tan L, Gardiner Q, White P. A comparison of computerized tomographic staging systems in chronic sinusitis. Clin otolaryngology and allied sciences 1996;21:91-5.
536. Likness MM, Pallanch JF, Sherris DA, Kita H, Mashtare TL, Ponikau JU. Computed tomography scans as an objective measure of disease severity in chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2014, 305-11.
537. Okushi T, Nakayama T, Morimoto S, et al. A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx 2013;40:548-53.
538. Sedaghat AR, Bhattacharyya N. Chronic rhinosinusitis symptoms and computed tomography staging: improved correlation by incorporating radiographic density. Int Forum Allergy Rhinol 2012;2:386-91.
539. Gwaltney JM, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed Tomographic Study of the Common Cold. New England J Medicine 1994;330:25-30.
540. A. Leopold D, T. Stafford C, W. Sod E, et al. Clin Course of Acute Maxillary Sinusitis Documented by Sequential MRI Scanning. Am J Rhinol 1994;8:19-28.
541. Lloyd G, Lund V, Scadding G. Computerised tomography in the pre-operative evaluation of functional endoscopic sinus surgery. J Laryngology and Otology 1991;105:181-5.
542. Ashraf N, Bhattacharyya N. Determination of the "Incidental" Lund Score for the Staging of Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2001;125:483-6.
543. Bhattacharyya N, Fried MP. The accuracy of computed tomography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2003;113:125-9.
544. Lin HW, Bhattacharyya N. Diagnostic and Staging Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for the Assessment of Sinonasal Disease. Am J Rhinol Allergy 2009;23:36-9.
545. Stankiewicz JA, Chow JM. Nasal endoscopy

Sowers LC. Epigenetics of chronic rhinosinusitis and the role of the eosinophil. Int Forum Allergy Rhinol 2012;2:80-4.
114. Heimall JR, Hagin D, Hajjar J, et al. Use of Genetic Testing for Primary Immunodeficiency Patients. J Clin Immunol 2018;38:320-9.
115. Zhang SY, Jouanguy E, Ugolini S, et al. TLR3 deficiency in patients with herpes simplex encephalitis. Science 2007;317:1522-7.
116. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:3-7.
117. Purnell PR, Addicks BL, Zalzal HG, et al. Single Nucleotide Polymorphisms in Chemosensory Pathway Genes GNB3, TAS2R19, and TAS2R38 Are Associated with Chronic Rhinosinusitis. Int Arch Allergy Immunol 2019;180:72-8.
118. Walker AP, Fodor E. Interplay between Influenza Virus and the Host RNA Polymerase II Transcriptional Machinery. Trends in Microbiology 2019;27:398-407.
119. Meng J, Zhou P, Liu Y, et al. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. PloS one 2013;8:e82373.
120. Hoggard M, Mackenzie BW, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. Clin microbiology reviews 2017;30:321-48.
121. Abshirini H, Makvandi M, Ashrafi MS, Hamidifard M, Saki N. Prevalence of rhinovirus and respiratory syncytial virus among patients with chronic rhinosinusitis. Jundishapur J microbiology 2015;8:e20068.
122. Chen WJ, Arnold JC, Fairchok MP, et al. Epidemiologic, Clin, and virologic characteristics of human rhinovirus infection among otherwise healthy children and adults. Rhinovirus among adults and children. J Clin Virology 2015, 10.1016/j.jcv.2015.01.007.
123. Bønnelykke K, Sleiman P, Nielsen K, et al. A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. Nature Genetics 2013;46:51.
124. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1990-2.e2.
125. Carlson-Jones J, Paterson JS, Newton K, et al. Enumerating Virus-Like Particles and Bacterial Populations in the Sinuses of Chronic Rhinosinusitis Patients Using Flow Cytometry. PloS one 2016;11:e0155003.
126. Tengroth L, Arebro J, Georen SK, Winqvist O, Cardell L-O. Deprived TLR9 expression in apparently healthy nasal mucosa might trigger polyp-growth in chronic rhinosinusitis patients. PloS one 2014;9:e105618.
127. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. PLoS One 2016;11:e0152808.
128. Liao B, Hu C-Y, Liu T, Liu Z. Respiratory viral infection in the chronic persistent phase of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2014;124:832-7.
129. Ioannidis D, Lachanas VA, Florou Z, Bizakis JG, Petinaki E, Skoulakis CE. Herpes viruses and human papilloma virus in nasal polyposis and controls. Braz J Otorhinolaryngol 2015;81:658-62.
130. Ha SY, Park S. The prevalence of Epstein-Barr Virus-positive lymphoid cells in nasal mucosa: an extremely rare event. Rhinology 2014;52:403-5.
131. Wang X, Zhang N, Glorieux S, et al. Herpes simplex virus type 1 infection facilitates invasion of Staphylococcus aureus into the nasal mucosa and nasal polyp tissue. PloS one 2012;7:e39875.
132. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, et al. Best practices for analysing microbiomes. Nat Rev Microbiology 2018;16:410-22.
133. Earl JP, Adappa ND, Krol J, et al. Species-level bacterial community profiling of the healthy sinonasal microbiome using Pacific Biosciences sequencing of full-length 16S rRNA genes. Microbiome 2018;6:190.
134. Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and Corynebacterium tuberculostearicum enrichment mediates rhinosinusitis. Science translational medicine 2012;4:151ra24.
135. Gan W, Yang F, Tang Y, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. Int Forum Allergy Rhinol 2019, https://dx.doi.org/10.1002/alr.22297.
136. Lee K, Pletcher SD, Lynch SV, Goldberg AN, Cope EK. Heterogeneity of Microbiota Dysbiosis in Chronic Rhinosinusitis: Potential Clin Implications and Microbial Community Mechanisms Contributing to Sinonasal Inflammation. Frontiers in cellular and infection microbiology 2018;8:168.
137. Copeland E, Leonard K, Carney R, et al. Chronic Rhinosinusitis: Potential Role of Microbial Dysbiosis and Recommendations for Sampling Sites. Frontiers in cellular and infection microbiology 2018;8:57.
138. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald P-J, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. Laryngoscope 2018;128:16-22.
139. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:230-9.
140. Karunasagar A, Jalastagi R, Naik A, Rai P. Detection of bacteria by 16S rRNA PCR and sequencing in culture-negative chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2018;128:2223-5.
141. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. Scientific reports 2018;8:7926.
142. Lal D, Keim P, Delisle J, et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:561-9.
143. Kim AS, Willis AL, Laubitz D, et al. The effect of maxillary sinus antrostomy size on the sinus microbiome. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:30-8.
144. Ramakrishnan VR, Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, Robertson CE, Frank DN. Sinus microbiota varies among chronic rhinosinusitis phenotypes and predicts surgical outcome. J Allergy Clin Immunol 2015;136:334-42.e1.
145. Joss TV, Burke CM, Hudson BJ, et al. Bacterial Communities Vary between Sinuses in Chronic Rhinosinusitis Patients. Frontiers in microbiology 2015;6:1532.
146. Jain R, Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Jiang Y, Douglas R. Changes in the bacterial microbiome of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:7-15.
147. Cope EK, Goldberg AN, Pletcher SD, Lynch SV. Compositionally and functionally distinct sinus microbiota in chronic rhinosinusitis patients have immunological and Clinly divergent consequences. Microbiome 2017;5:53.
148. Liu Q, Lu X, Bo M, Qing H, Wang X, Zhang L. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Acta Oto-Laryngologica 2014;134:1251-8.
149. Wei H-Z, Li Y-C, Wang X-D, et al. The microbiology of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(6):1439-1447.
150. Tabet P, Endam LM, Boisvert P, Boulet L-P, Desrosiers M. Gram-negative bacterial carriage in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis is not associated with more severe inflammation. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:289-93.
151. Drilling A, Coombs GW, Tan H-I, et al. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent Staphylococcus aureus infections in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:953-60.
152. Ou J, Bassiouni A, Drilling A, Psaltis AJ, Vreugde S, Wormald PJ. The persistence of intracellular Staphylococcus aureus in the sinuses: a longitudinal study. Rhinology 2017;55:305-11.
153. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1449-56.e4.
154. Hauser LJ, Feazel LM, Ir D, et al. Sinus culture poorly predicts resident microbiota. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:3-9.
155. Dlugaszewska J, Leszczynska M, Lenkowski M, Tatarska A, Pastusiak T, Szyfter W. The pathophysiological role of bacterial biofilms in chronic sinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:1989-94.
156. Wilson C, Lukowicz R, Merchant S, et al. Quantitative and Qualitative Assessment Methods for Biofilm Growth: A Mini-review. Research & reviews J engineering and tech-

Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1532-40.e2.
589. DeConde AS, Mace JC, Bodner T, et al. SNOT-22 quality of life domains differentially predict treatment modality selection in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:972-9.
590. Sedaghat AR, Gray ST, Caradonna SD, Caradonna DS. Clustering of chronic rhinosinusitis symptomatology reveals novel associations with objective Clin and demographic characteristics. Am J Rhinol Allergy 2015;29:100-5.
591. Gray ST, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Sedaghat AR. The 22-item Sino-Nasal Outcome Test accurately reflects patient-reported control of chronic rhinosinusitis symptomatology. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:945-51.
592. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope 2009;119:2459-65.
593. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngology 2009;34:447-54.
594. Toma S, Hopkins C. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. Rhinology 2016;54:129-33.
595. de los Santos G, Reyes P, del Castillo R, Fragola C, Royuela A. Cross-cultural adaptation and validation of the sino-nasal outcome test (SNOT-22) for Spanish-speaking patients. Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2015;272:3335-40.
596. Zuo KJ, Fang JQ, Piccirillo JF, Wang H, Xu G. [Development of the Sino-Nasal Outcome Test-20 Chinese version (SNOT-20 CV)]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2008;43:751-6.
597. Lu W, Qi F, Gao ZQ, Feng GD, Yuan XD, Jin XF. [Quality of life survey on patients with chronic rhinosinusitis by using Chinese version of the 22-item sinonasal outcome test (SNOT-22)]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2008;43:18-21.
598. Alanazy F, Al Dousary S, Albosaily A, Aldriweesh T, Alsaleh S, Aldrees T. Psychometric Arabic Sino-Nasal Outcome test-22: Validation and translation in chronic rhinosinusitis patients. Ann of Saudi Medicine 2018;38:502-7.
599. Cakir Cetin A, Kumus O, Keskinoglu P, Sutay S, Ecevit MC. Turkish validation of the Sino-Nasal Outcome Test-22. Clin Otolaryngol 2019;44:557-64.
600. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 1: pilot study of the MSNOT-20 Young Person Questionnaire (MSYPQ). Rhinology 2014;52:215-24.
601. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). Rhinology 2014;52:225-30.
602. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. Rhinology 2016;54:111-6.
603. Phillips KM, Bergmark RW, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Chronic rhinosinusitis exacerbations are differentially associated with lost productivity based on asthma status. Rhinology 2018;56:323-9.
604. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, et al. Does Medical Therapy Improve SinoNasal Outcomes Test-22 Domain Scores? An Analysis of Clinly Important Differences. Laryngoscope 2019;129:31-6.
605. Hopkins C, Hettige R, Soni-Jaiswal A, et al. CHronic Rhinosinusitis Outcome MEasures (CHROME), developing a core outcome set for trials of interventions in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2018;56:22-32.
606. Autio TJ, Koskenkorva T, Narkio M, Leino TK, Koivunen P, Alho OP. Diagnostic accuracy of history and physical examination in bacterial acute rhinosinusitis. Laryngoscope 2015;125:1541-6.
607. Bolger WE, Kennedy DW. Nasal endoscopy in the outpatient clinic. Otolaryngologic Clinics of North America 1992;25:791-802.
608. Druce HM. Diagnosis of sinusitis in adults: history, physical examination, nasal cytology, echo, and rhinoscope. J Allergy Clin Immunol 1992;90:436-41.
609. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on Clin guidelines and endoscopy. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2010;143:147-51.
610. Hughes RG, Jones NS. The role of nasal endoscopy in outpatient management. Clin otolaryngology allied sciences 1998;23:224-6.
611. Shargorodsky J, Bhattacharyya N. What is the role of nasal endoscopy in the diagnosis of chronic rhinosinusitis? Laryngoscope 2013;123:4-6.
612. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1995;167:17-21.
613. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho K-S, Hwang PH. Modification of the lund-kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. Laryngoscope 2014;124:2216-23.
614. Zhang L, Zhang LH. Comparison of different endoscopic scoring systems in patients with chronic rhinosinusitis: reliability, validity, responsiveness and correlation. Rhinology 2017;55:363-8.
615. Annamalai S, Davis J, Kubba H. How Subjective is Nasal Endoscopy? A Study of Interrater Agreement using the Lund and Mackay Scoring System. Am J Rhinol 2004;18:301-3.
616. Kim DH, Seo Y, Kim KM, Lee S, Hwang SH. Usefulness of Nasal Endoscopy for Diagnosing Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. Am J Rhinol Allergy 2019, 10.1177/1945892419892157:1945892419892157.
617. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G, et al. GA2LEN skin test study II: Clin relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol 2009;64:1507-15.
618. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clin relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. Clin Exp Allergy 2014;44:407-16.
619. van Kampen V, de Blay F, Folletti I, et al. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. Allergy 2013;68:580-4.
620. Augé J, Vent J, Agache I, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. Allergy 2018;73:1597-608.
621. Fauquert J-L, Jedrzejczak-Czechowicz M, Rondon C, et al. Conjunctival allergen provocation test : guidelines for daily practice. Allergy 2017;72:43-54.
622. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of Conjunctival and Nasal Provocation Test in Allergic Rhinitis to House Dust Mite. Int Arch Allergy Immunol2003;130:51-9.
623. Alimuddin S, Rengganis I, Rumende CM, Setiati S. Comparison of Specific Immunoglobulin E with the Skin Prick Test in the Diagnosis of House Dust Mites and Cockroach Sensitization in Patients with Asthma and/or Allergic Rhinitis. Acta Med Indones 2018;50:125-31.
624. Vidal C, Gude F, Boquete O, et al. Evaluation of the phadiatop test in the diagnosis of allergic sensitization in a general adult population. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15:124-30.
625. Klimek L, Hoffmann HJ, Renz H, et al. Diagnostic test allergens used for in vivo diagnosis of allergic diseases are at risk: a Eur Perspective. Allergy 2015;70:1329-31.
626. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, Hawro T, Maurer M. The Clin response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. Allergy 2018;73:705-12.
627. Tajiri T, Matsumoto H, Gon Y, et al. Utility of serum periostin and free IgE levels in evaluating responsiveness to omalizumab in patients with severe asthma. Allergy 2016;71:1472-9.
628. Lavin J, Min JY, Lidder AK, et al. Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. Laryngoscope 2017, 10.1002/lary.26555.
629. Danielides V, Katotomichelakis M, Balatsouras D, et al. Evaluation of prognostic factors for olfaction in nasal polyposis treated by Endoscopic Sinus Surgery. Rhinology 2009;47:172-80.

630. Lötsch J, Hummel T. Clin Usefulness of Self-Rated Olfactory Performance—A Data Science-Based Assessment of 6000 Patients. Chem Sens 2019;44:357-64.
631. Wang X, Zhang C, Xia X, Yang Y, Zhou C. Effect of gender on odor identification at different life stages: a meta-analysis. Rhinology 2019;57(5):322-330..
632. Apter AJ, Gent JF, Frank ME. Fluctuating Olfactory Sensitivity and Distorted Odor Perception in Allergic Rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:1005-10.
633. Hummel T, Konnerth CG, Rosenheim K, Kobal G. Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 2001;110:976-81.
634. Doty RL, McKeown DA, Lee WW, Shaman P. A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. Chem Senses 1995;20:645-56.
635. Haehner A, Mayer A-M, Landis BN, et al. High Test-Retest Reliability of the Extended Version of the "Sniffin' Sticks" Test. Chem Sens 2009;34:705-11.
636. Hsieh JW, Keller A, Wong M, Jiang R-S, Vosshall LB. SMELL-S and SMELL-R: Olfactory tests not influenced by odor-specific insensitivity or prior olfactory experience. Proc Nat Acad Sci 2017;114:11275-84.
637. Soler ZM, Pallanch JF, Sansoni ER, et al. Volumetric computed tomography analysis of the olfactory cleft in patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:846-54.
638. Rombaux P, Weitz H, Mouraux A, et al. Olfactory Function Assessed With Orthonasal and Retronasal Testing, Olfactory Bulb Volume, and Chemosensory Event–Related Potentials. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1346-51.
639. Huart C, Meusel T, Gerber J, Duprez T, Rombaux P, Hummel T. The Depth of the Olfactory Sulcus Is an Indicator of Congenital Anosmia. Am J Neuroradiology 2011;32:1911-4.
640. Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. NeuroReport 2005;16:475-8.
641. Bitter T, Siegert F, Gudziol H, et al. Gray matter alterations in parosmia. Neuroscience 2011;177:177-82.
642. Iannilli E, Leopold DA, Hornung DE, Hummel T. Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. ORL 2019;81:185-92.
643. Landis BN,Frasnelli J, Croy I, Hummel T. Evaluating the clinical usefulness of structured questions in parosmia assessment. Laryngoscope 210;120:1707-1713.
644. Doty RL. Measurement of chemosensory function. World J otorhinolaryngology - head and neck surgery 2018;4:11-28.
645. Whitcroft KL, Andrews PJ, Randhawa PS. Peak nasal inspiratory flow correlates with quality of life in functional endoscopic sinus surgery. Clin Otolaryngology 2017;42:1187-92.
646. Doty RL. Olfactory dysfunction and its measurement in the clinic. World J otorhinolaryngology - head and neck surgery 2015;1:28-33.
647. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses 1997;22:39-52.
648. Toledano Munoz A, Gonzalez E, Rodriguez G, Galindo N. The validity of CCCRC test in patients with nasal polyposis. Rhinology 2007;45:54-8.
649. Cardesin A, Alobid I, Benitez P, et al. Barcelona Smell Test - 24 (BAST-24): validation and smell characteristics in the healthy Spanish population. Rhinology 2006;44:83-9.
650. Koskinen S, Vento S, Malmberg H, Tuorila H. Correspondence Between Three Olfactory Tests and Suprathreshold Odor Intensity Ratings. Acta Oto-Laryngologica 2004;124:1072-7.
651. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2007;264:237-43.
652. Thomas-Danguin T, Rouby C, Sicard G, et al. Development of the ETOC: a Eur test of olfactory capabilities. Rhinology 2003;41:142-51.
653. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. Rhinology 1999;37:145-8.
654. Sorokowska A, Oleszkiewicz A, Minovi A, Konnerth CG, Hummel T. Fast Screening of Olfactory Function Using the Q-Sticks Test. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2019, 10.1159/000500559:1-7.
655. Croy I, Hoffmann H, Philpott C, et al. Retronasal testing of olfactory function: an investigation and comparison in seven countries. Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2014;271:1087-95.
656. Hoven KM, Aarstad HJ, Bjorvatn B, Lundemo EH, Steinsvag SK. Correlation between Excessive Daytime Sleepiness (EDS) and self-reported and objective nasal characteristics. Rhinology 2018;56:316-22.
657. Wong EHC, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? Rhinology 2014;52:360-5.
658. Vogt K, Bachmann-Harildstad G, Lintermann A, Nechyporenko A, Peters F, Wernecke KD. The new agreement of the Int RIGA consensus conference on nasal airway function tests. Rhinology 2018;56:133-43.
659. Volstad I, Olafsson T, Steinsvik EA, Dahl FA, Skrindo I, Bachmann-Harildstad G. Minimal unilateral peak nasal inspiratory flow correlates with patient reported nasal obstruction. Rhinology 2019, 10.4193/Rhin19.178.
660. Wong EH, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? Rhinology 2014;52:360-5.
661. Leite SHP, Jain R, Douglas RG. The Clin implications of computerised fluid dynamic modelling in rhinology. Rhinology 2019;57:2-9.
662. Wong E, Inthavong K, Singh N. Comment on the Eur position paper on diagnostic tools in rhinology aeuro" computational fluid dynamics. Rhinology 2019;57:477-8.
663. Rimmer J. Reply to the letter by Wong et al. Rhinology 2019;57:479.
664. Farzal Z, Del Signore AG, Zanation AM, et al. A computational fluid dynamics analysis of the effects of size and shape of anterior nasal septal perforations. Rhinology 2019;57:153-9.
665. Ozkul HM, Balikci HH, Gurdal MM, et al. Normal Range of Peak Nasal Inspiratory Flow and Its Role in Nasal Septal Surgery. J Craniofacial Surgery 2013;24:900-2.
666. Ottaviano G, Scadding GK, Scarpa B, Accordi D, Staffieri A, Lund VJ. Unilateral peak nasal inspiratory flow, normal values in adult population. Rhinology 2012;50:386-92.
667. Ottaviano G, Scadding GK, Iacono V, Scarpa B, Martini A, Lund VJ. Peak nasal inspiratory flow and peak expiratory flow. Upright and sitting values in an adult population. Rhinology. 2016;54(2):160-3.
668. Ottaviano G, Fokkens WJ. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. Allergy 2016;71:162-74.
669. Sipilä J, Suonpää J, Silvoniemi P, Laippala P. Correlations between Subjective Sensation of Nasal Patency and Rhinomanometry in both Unilateral and Total Nasal Assessment. ORL 1995;57:260-3.
670. Ta NH, Hopkins C, Vennik J, Philpott C. Optimising trial outcomes and patient retention for the MACRO trial for chronic rhinosinusitis. Rhinology 2019;57:358-66.
671. Ottaviano G, Lund VJ, Nardello E, et al. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in healthy and obstructed noses. Rhinology 2014;52:25-30.
672. Pendolino AL, Nardello E, Lund VJ, et al. Comparison between unilateral PNIF and rhinomanometry in the evaluation of nasal cycle. Rhinology 2018;56:122-6.
673. Lange B, Thilsing T, Baelum J, Pedersen OF, Holst R, Kjeldsen A. Acoustic rhinometry in persons recruited from the general population and diagnosed with chronic rhinosinusitis according to EPOS. Eur Arch Otorhinolaryngol 2014;271:1961-6.
674. Marioni G, Ottaviano G, Staffieri A, et al. Nasal functional modifications after physical exercise: olfactory threshold and peak nasal inspiratory flow. Rhinology 2010;48:277-80.
675. Celikel S, Stevenson D, Erkorkmaz U, White

AA. Use of nasal inspiratory flow rates in the measurement of aspirin-induced respiratory reactions. Ann of Allergy, Asthma and Immunology 2013;111:252-5.
676. Walters KM, Simon RA, Woessner KM, Wineinger NE, White AA. Effect of misoprostol on patients with aspirin-exacerbated respiratory disease undergoing aspirin challenge and desensitization. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:71-6.
677. Lee DK, Haggart K, Lipworth BJ. Reproducibility of response to nasal lysine-aspirin challenge in patients with aspirin-induced asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;93:185-8.
678. Munoz-Cano R, Salvador R, Valero A, et al. Accuracy of acoustic rhinometry versus computed tomography in the evaluation of nasal cavity in patients with nasal polyposis. Rhinology 2010;48:224-7.
679. Dinis PB, Haider H, Gomes A. Rhinomanometry, sinus CT-scan and allergy testing in the diagnostic assessment of chronic nasal obstruction. Rhinology 1997;35:158-60.
680. Alobid I, Benitez P, Valero A, Munoz R, Langdon C, Mullol J. Oral and intranasal steroid treatments improve nasal patency and paradoxically increase nasal nitric oxide in patients with severe nasal polyposis. Rhinology 2012;50:171-7.
681. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. Laryngoscope 2015;125:2041-5.
682. Hox V, Bobic S, Callebaux I, Jorissen M, Hellings PW. Nasal obstruction and smell impairment in nasal polyp disease: correlation between objective and subjective parameters. Rhinology 2010;48:426-32.
683. Fokkens WJ, Vroom TM, Gerritsma V, Rijntjes E. A biopsy method to obtain high quality specimens of nasal mucosa. Rhinology 1988;26:293-5.
684. Prior AJ, Calderon MA, Lavelle RJ, Davies RJ. Nasal biopsy: indications, techniques and complications. Respiratory medicine 1995;89:161-9.
685. Segal N, Osyntsov L, Olchowski J, Kordeluk S, Plakht Y. Nose biopsy: a comparison between two sampling techniques. Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2016;273:1445-8.
686. Andrews P, Poirrier A-L, Lund V, Choi D. Safety of human olfactory mucosal biopsy for the purpose of olfactory ensheathing cell harvest and nerve repair: a prospective controlled study in patients undergoing endoscopic sinus surgery. Rhinology 2016;54:183-91.
687. Zweig JL, Schaitkin BM, Fan CY, Barnes EL. Histopathology of tissue samples removed using the microdebrider technique: implications for endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol 2000;14:27-32.
688. Kale SU, Mohite U, Rowlands D, Drake-Lee AB. Clin and histopathological correlation of nasal polyps: are there any surprises? Clin Otolaryngol Allied Sci 2001;26:321-3.
689. Diamantopoulos, II, Jones NS, Lowe J. All nasal polyps need histological examination: an audit-based appraisal of Clin practice. J Laryngol Otol 2000;114:755-9.
690. Busaba NY, de Oliveira LV, Kieff DL. Correlation between preoperative Clin diagnosis and histopathological findings in patients with rhinosinusitis. Am J Rhinol 2005;19:153-7.
691. Yeh DH, Wong J, Hoffbauer S, Wehrli B, Sommer D, Rotenberg BW. The utility of routine polyp histopathology after endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:926-30.
692. van den Boer C, Brutel G, de Vries N. Is routine histopathological examination of FESS material useful? Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:381-4.
693. Wong JS, Hoffbauer S, Yeh DH, Rotenberg B, Gupta M, Sommer DD. The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. J Otolaryngology: Head and Neck Surgery 2015;44:46.
694. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. Int Forum Allergy Rhinol 2012;2:376-85.
695. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2018;32:252-7.
696. Jiang WX, Cao PP, Li ZY, et al. A retrospective study of changes of histopathology of nasal polyps in adult Chinese in central China. Rhinology. 2019;57(4):261-267.
697. Jin P, Zi X, Charn TC, et al. Histopathological features of antrochoanal polyps in Chinese patients. Rhinology 2018;56:378-85.
698. Nakayama T, Sugimoto N, Okada N, et al. JESREC score and mucosal eosinophilia can predict endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Auris, Nasus, Larynx 2019;46:374-83.
699. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:1421-9.
700. Jiang N, Kern RC, Altman KW. Histopathological evaluation of chronic rhinosinusitis: a critical review. Am J Rhinol Allergy 2013;27:396-402.
701. Davison WL, Pearlman AN, Donatelli LA, Conley LM. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas: An increasingly common diagnosis in the setting of nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2016;30:139-46.
702. Nguyen DT, Gauchotte G, Arous F, Vignaud JM, Jankowski R. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of the nose: an updated review. Am J Rhinol Allergy 2014;28:187-92.
703. Vital D, Holzmann D, Huber GF, Moch H, Morand GB, Ikenberg K. PD-L1 is a positive prognostic factor in squamous cell carcinoma of the nasal vestibule. Rhinology 2018;56:255-60.
704. Danielsen KA, Eskeland O, Fridrich-Aas K, Orszagh VC, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: a confocal scanning laser microscopy study. Rhinology 2014;52:150-5.
705. Cornet ME, Kostamo K, Rinia AB, et al. Novel roles for nasal epithelium in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2019;57:169-79.
706. Biggs TC, Hayes SM, Harries PG, et al. Immunological profiling of key inflammatory drivers of nasal polyp formation and growth in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2019;57(5):336-342
707. Gungor AA. On chronic rhinosinusitis and the prevalence of fungal sinus disease: problems of diagnostic accuracy and a proposed classification of chronic rhinosinusitis. Am J Otolaryngol 2012;33:543-8.
708. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2017;157:314-9.
709. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. Laryngoscope 2009;119:1809-18.
710. Leach AJ, Stubbs E, Hare K, Beissbarth J, Morris PS. Comparison of Nasal Swabs with Nose Blowing for Community-Based Pneumococcal Surveillance of Healthy Children. J Clin Microbiology 2008;46:2081-2.
711. Beiersdorf N, Schien M, Hentschel J, Pfister W, Markert UR, Mainz JG. Soluble inflammation markers in nasal lavage from CF patients and healthy controls. J Cystic Fibrosis 2013;12:249-57.
712. Castelli S, Arasi S, Pawankar R, Matricardi PM. Collection of nasal secretions and tears and their use in allergology. Curr OpAllergy and Clin Immunology, 2018, 1-9.
713. Meng Y, Wang Y, Lou H, et al. Specific immunoglobulin E in nasal secretions for the diagnosis of local allergic rhinitis. Rhinology. 2019;57(4):313-320.
714. Manji J, Thamboo A, Tacey M, Garnis C, Chadha NK. The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. Rhinology 2018;56:261-7.
715. AlAhmari MD, Sapsford RJ, Wedzicha JA, Hurst JR. Intersession repeatability of a novel nasal lavage technique. Translational research: J Lab Clin Med 2011;158:163-8.
716. Tomazic PV, Birner-Gruenberger R, Leitner A, Obrist B, Spoerk S, Lang-Loidolt D. Nasal mucus proteomic changes reflect altered immune responses and epithelial permeability in patients with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2014;133:741-50.
717. Wolf A, Liesinger L, Spoerk S, et al. Olfactory cleft proteome does not reflect olfactory performance in patients with idiopathic

and postinfectious olfactory disorder: A pilot study. Scientific Reports 2018;8:17554.
718. Lü FX, Esch RE. Novel nasal secretion collection method for the analysis of allergen specific antibodies and inflammatory biomarkers. J Immunological Methods 2010;356:6-17.
719. Mosler K, Coraux C, Fragaki K, et al. Feasibility of nasal epithelial brushing for the study of airway epithelial functions in CF infants. J Cystic Fibrosis 2008;7:44-53.
720. Pipolo C, Bianchini S, Barberi S, et al. Nasal cytology in children: scraping or swabbing? Rhinology 2017;55:242-50.
721. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy 2019;74:2312-9.
722. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. Autoimmunity Reviews 2014;13:163-77.
723. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1186-205. e78.
724. Aslan F, Altun E, Paksoy S, Turan G. Could Eosinophilia predict Clin severity in nasal polyps? Multidisciplinary respiratory medicine 2017;12:21.
725. Fokkens WJ, Reitsma S. Medical algorithms: Management of chronic rhinosinusitis. Allergy 2019;74:1415-6.
726. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2001;107:607-14.
727. Johns CB, Laidlaw TM. Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Am J Rhinol Allergy 2014;28:287-9.
728. Jonstam K, Westman M, Holtappels G, Holweg CTJ, Bachert C. Serum periostin, IgE, and SE-IgE can be used as biomarkers to identify moderate to severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1705-8.e3.
729. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. Allergy 2019;74:2116-28.
730. Izuhara K, Ohta S, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. Allergy, asthma immunol Res 2016;8:491-8.
731. De Schryver E, Derycke L, Calus L, et al. The effect of systemic treatments on periostin expression reflects their interference with the eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology 2017;55:152-60.
732. Asano T, Kanemitsu Y, Takemura M, et al. Serum Periostin as a Biomarker for Comorbid Chronic Rhinosinusitis in Patients with Asthma. Ann of the Am Thoracic Society 2017;14:667-75.
733. Maxfield AZ, Landegger LD, Brook CD, et al. Periostin as a Biomarker for Nasal Polyps in Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery 2018;158:181-6.
734. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy, Asthma Clin Immunol 2018;14:61.
735. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). J Autoimmunity 2014;48-49:94-8.
736. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. Int J immunopathology and pharmacology 2016;29:151-9.
737. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. Int Arch Allergy Immunol2018;175:61-9.
738. Solans-Laque R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M, et al. Clin characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6083.
739. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. Rhinology 2014;52:104-11.
740. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. Clin toxicology (Philadelphia, Pa) 2012;50:231-41.
741. Rowshani AT, Schot LJ, ten Berge IJ. c-ANCA as a serological pitfall. Lancet 2004;363:782.
742. Gungor S, Ozseker F, Yalcinsoy M, et al. Conventional markers in determination of activity of sarcoidosis. Int Immunopharmacology 2015;25:174-9.
743. Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I, Ueda-Hayakawa I, Okamoto H. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement. J Dermatology 2017;44:789-97.
744. Baenkler H-W. Functional-eicosanoid-test (FET) and disease. J Physiology and Pharmacology 2006;57:65-72.
745. Kim MS, Cho YJ. Flow Cytometry-Assisted Basophil Activation Test as a Safe Diagnostic Tool for Aspirin/NSAID Hypersenstivity. Allergy, asthma & immunology research 2012;4:137-42.
746. Hoggard M, Wagner Mackenzie B, Jain R, Taylor MW, Biswas K, Douglas RG. Chronic Rhinosinusitis and the Evolving Understanding of Microbial Ecology in Chronic Inflammatory Mucosal Disease. Clin microbiology reviews 2017;30:321-48.
747. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). Clin and experimental allergy. 2016;46:21-41.
748. Benninger MS, Appelbaum PC, Denneny JC, Osguthorpe DJ, Stankiewicz JA. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: The case for pursuing alternative culture methods. Otolaryngology - Head and Neck Surgery 2002;127:7-12.
749. Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J, Lanza DC, Kennedy DW. A Comparison of Endoscopic Culture Techniques for Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol 2002;16:255-60.
750. 750. Jardim Vieira FM, Nunes da Silva R, Stefanini R, et al. Safety of sphenoid aspiration for diagnosis and treatment of intensive care unit rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2010;24:389-91.
751. Hutchinson CA. External Proof-Puncture of the Frontal Sinus. J Laryngology Otology 1939;54:259-60.
752. Schlosser RJ, London SD, Gwaltney JM, Jr., Gross CW. Microbiology of chronic frontal sinusitis. Laryngoscope 2001;111:1330-2.
753. Dubin MG, Ebert CS, Coffey CS, Melroy CT, Sonnenburg RE, Senior BA. Concordance of middle meatal swab and maxillary sinus aspirate in acute and chronic sinusitis: a meta-analysis. Am J Rhinol 2005;19:462-70.
754. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. Otolaryngol Head Neck Surg 2000;122:370-3.
755. Casiano RR, Cohn S, Villasuso 3rd E, et al. Comparison of antral tap with endoscopically directed nasal culture. Laryngoscope 2001;111:1333-7.
756. Joniau S, Vlaminck S, Van Landuyt H, Kuhweide R, Dick C. Microbiology of sinus puncture versus middle meatal aspiration in acute bacterial maxillary sinusitis. Am J Rhinol 2005;19:135-40.
757. Klossek JM, Dubreuil L, Richet H, Richet B, Sedallian A, Beutter P. Bacteriology of the adult middle meatus. J Laryngol Otol 1996;110:847-9.
758. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. Laryngoscope 1997;107:1586-9.
759. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, Hadley JA, Ahmad N. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis: a meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;134:3-9.
760. Miller C, Davis GE. Are multiple sinus cultures necessary during sinus surgery for chronic rhinosinusitis? Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:504-8.
761. 761. van den Bergh MR, Bogaert D, Dun L, et al. Alternative sampling methods for detecting bacterial pathogens in children with upper respiratory tract infections. J Clin Microbiol 2012;50:4134-7.
762. Hsin CH, Chen TH, Su MC, Jiang RS, Liu CM. Aspiration technique improves reliability of endoscopically directed middle meatal cultures in pediatric rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2010;24:205-9.
763. Ikeda K, Ono N, Iizuka T, et al. Bacteriologic evaluation of sinus aspirates taken by

balloon catheter devices in chronic rhinosinusitis: preliminary study. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2011;73:271-4.
764. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of 'unculturable' human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. Nature 2016;533:543-6.
765. Hugenholtz P. Exploring prokaryotic diversity in the genomic era. Genome Biol 2002;3:Reviews0003.
766. Ahovuo-Saloranta A, Rautakorpi UM, Borisenko OV, Liira H, Williams Jr. JW, Makela M. Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2014, 10.1002/14651858.CD000243.pub3:CD000243.
767. Sauvalle M, Alvo A. Effect of the temperature of nasal lavages on mucociliary clearance: a randomised controlled trial. Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2018;275:2403-6.
768. Struben VMD, Wieringa MH, Mantingh CJ, Jongste JC, Feenstra L. Nasal NO measurement by direct sampling from the nose during breathhold: aspiration flow, nasal resistance and reproducibility. Eur Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2006;263:723-8.
769. Boon M, Meyts I, Proesmans M, Vermeulen FL, Jorissen M, De Boeck K. Diagnostic accuracy of nitric oxide measurements to detect primary ciliary dyskinesia. Eur J Clin Investigation 2014;44:477-85.
770. Shapiro AJ, Josephson M, Rosenfeld M, et al. Accuracy of Nasal Nitric Oxide Measurement as a Diagnostic Test for Primary Ciliary Dyskinesia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann of the Am Thoracic Society 2017;14:AnnATS.201701-062SR.
771. de Winter–de Groot KM, van Haren Noman S, Speleman L, Schilder AGM, van der Ent CK. Nasal Nitric Oxide Levels and Nasal Polyposis in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery 2013;139:931.
772. Takeuchi K, Kitano M, Ishinaga H, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia. Auris Nasus Larynx 2016;43:229-36.
773. Parrilla E, Armengot M, Mata M, et al. Primary ciliary dyskinesia assessment by means of optical flow analysis of phase-contrast microscopy images. Computerized Medical Imaging and Graphics 2014;38:163-70.
774. Kouis P, Yiallouros PK, Middleton N, Evans JS, Kyriacou K, Papatheodorou SI. Prevalence of primary ciliary dyskinesia in consecutive referrals of suspect cases and the transmission electron microscopy detection rate: a systematic review and meta-analysis. Pediatric Research 2017;81:398-405.
775. Olbrich H, Cremers C, Loges Niki T, et al. Loss-of-Function GAS8 Mutations Cause Primary Ciliary Dyskinesia and Disrupt the Nexin-Dynein Regulatory Complex. The Am J Human Genetics 2015;97:546-54.
776. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr 2017;181s:S4-S15.e1.
777. Yoo F, Suh JD. What is the evidence for genetics in chronic rhinosinusitis? Curr Op Otolaryngology Head and Neck Surgery 2017;25:54-63.
778. Wiencek JR, Lo SF. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis in the Genomic Era. Clin Chem 2018;64:898-908.
779. Bergougnoux A, Taulan-Cadars M, Claustres M, Raynal C. Current and future molecular approaches in the diagnosis of cystic fibrosis. Expert Rev Respir Med 2018;12:415-26.
780. Zeevi DA, Zahdeh F, Kling Y, et al. Noninvasive paternal exclusion testing for cystic fibrosis in the first five to eight weeks of gestation. Sci Rep 2018;8:15941.
781. Marshall CR, Scherer SW, Zariwala MA, et al. Whole-Exome Sequencing and Targeted Copy Number Analysis in Primary Ciliary Dyskinesia. G3 (Bethesda) 2015;5:1775-81.
782. Damseh N, Quercia N, Rumman N, Dell SD, Kim RH. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. Application of Clin Genetics 2017;10:67-74.
783. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. Clinics in Chest Medicine 2016;37:449-61.
784. Lee RJ, Cohen NA. Role of the bitter taste receptor T2R38 in upper respiratory infection and chronic rhinosinusitis. Curr Opallergy and Clin immunology 2015;15:14-20.
785. Cantone E, Negri R, Roscetto E, et al. In Vivo Biofilm Formation, Gram-Negative Infections and TAS2R38 Polymorphisms in CRSw NP Patients. Laryngoscope 2018;128:E339-E45.
786. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. PloS one 2014;9:e89329-e.
787. Kim JY, Cha MJ, Park YS, et al. Upregulation of FZD5 in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps by Epigenetic Modification. Mol Cells 2019;42:345-55.
788. Scadding G, Lund VJ. Investigative Rhinology. Taylor & Francis, 2004.
789. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68.
790. NICE: Quality Standard for Asthma. 2013. https://www.nice.org.uk/guidance/qs25.
791. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008;63:5-34.
792. GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthmamanagement-and-prevention/.
793. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official Am Thoracic Society/Eur Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for Clin asthma trials and Clin practice. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59-99.
794. Brouwer AF, Brand PL. Asthma education and monitoring: what has been shown to work. Paediatr Respir Rev 2008;9:193-9; quiz 9-200.
795. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002;20:1117-22.
796. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest 2006;130:200-6.
797. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy 2018, 10.1111/all.13599.
798. Viola M, Rumi G, Valluzzi RL, Gaeta F, Caruso C, Romano A. Assessing potential determinants of positive provocation tests in subjects with NSAID hypersensitivity. Clin Exp Allergy 2011;41:96-103.
799. Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. Allergy 2007;62:1111-8.
800. Barranco P, Bobolea I, Larco JI, Prior N, Lopez-Serrano MC, Quirce S. Diagnosis of aspirin-induced asthma combining the bronchial and the oral challenge tests: a pilot study. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:446-52.
801. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. J Allergy Clin Immunol 1998;101:581-6.
802. Miller B, Mirakian R, Gane S, et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease. Clin Experimental Allergy 2013;43:874-80.
803. Bavbek S, Dursun AB, Birben E, Kalayci O, Misirligil Z. Cellular allergen stimulation test with acetylsalicylic acid-lysine is not a useful test to discriminate between asthmatic patients with and without acetylsalicylic acid sensitivity. Int Arch Allergy Immunol 2009;149:58-64.
804. Al-Shemari H, Bosse Y, Hudson TJ, et al. Influence of leukotriene gene polymorphisms on chronic rhinosinusitis. BMC Med Genet 2008;9:21.
805. Henmyr V, Vandeplas G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2014;133:273-5.
806. Bosse Y, Bacot F, Montpetit A, et al. Identification of susceptibility genes for complex diseases using pooling-based genome-wide association scans. Hum Genet 2009;125:305-18.
807. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in RYBP and AOAH genes

are associated with chronic rhinosinusitis in a Chinese population: a replication study. PLoS One 2012;7:e39247.
808. Erbek SS, Yurtcu E, Erbek S, Atac FB, Sahin FI, Cakmak O. Proinflammatory cytokine single nucleotide polymorphisms in nasal polyposis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:705-9.
809. Mfuna Endam L, Cormier C, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. Association of IL1A, IL1B, and TNF gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis: A replication study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:187-92.
810. Bernstein JM, Anon JB, Rontal M, Conroy J, Wang C, Sucheston L. Genetic polymorphisms in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope 2009;119:1258-64.
811. Kim SH, Yang EM, Lee HN, Cho BY, Ye YM, Park HS. Combined effect of IL-10 and TGF-beta1 promoter polymorphisms as a risk factor for aspirin-intolerant asthma and rhinosinusitis. Allergy 2009;64:1221-5.
812. Zhang ML, Ni PH, Cai CP, Chen NJ, Wang SL. [Association of susceptibility to chronic rhinosinusitis with genetic polymorphisms of IL-4 and IL-10]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2012;47:212-7.
813. Endam LM, Bosse Y, Filali-Mouhim A, et al. Polymorphisms in the interleukin-22 receptor alpha-1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2009;140:741-7.
814. Buysschaert ID, Grulois V, Eloy P, et al. Genetic evidence for a role of IL33 in nasal polyposis. Allergy 2010;65:616-22.
815. Tewfik MA, Bosse Y, Lemire M, et al. Polymorphisms in interleukin-1 receptor-associated kinase 4 are associated with total serum IgE. Allergy 2009;64:746-53.
816. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Bosse Y, Castano R, Desrosiers M. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2011;25:e49-54.
817. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Desrosiers M. Evidence of association of interleukin-1 receptor-like 1 gene polymorphisms with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2009;23:377-84.
818. Batikhan H, Gokcan MK, Beder E, Akar N, Ozturk A, Gerceker M. Association of the tumor necrosis factor-alpha -308 G/A polymorphism with nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:903-8.
819. Pasaje CF, Kim JH, Park BL, et al. UBE3C genetic variations as potent markers of nasal polyps in Korean asthma patients. J Hum Genet 2011;56:797-800.
820. Alromaih S, Mfuna-Endam L, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. CD8A gene polymorphisms predict severity factors in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2013;3:605-11.
821. Bae JS, Pasaje CFA, Park BL, et al. Genetic association analysis of CIITA variations with nasal polyp pathogenesis in asthmatic patients. Molecular medicine reports 2013;7:927-34.
822. Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Dziki L, et al. Association of the -14C/G MET and the -765G/C COX-2 gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. DNA and cell biology 2012;31:1258-66.
823. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. J Allergy Clin Immunol 2004;114:1376-83.
824. Bohman A, Juodakis J, Oscarsson M, Bacelis J, Bende M, Naluai AT. A family-based genome-wide association study of chronic rhinosinusitis with nasal polyps implicates several genes in the disease pathogenesis. PloS one 2017;12:e0185244.
825. Cheng YK, Lin CD, Chang WC, et al. Increased prevalence of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients with chronic rhinosinusitis. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surgery 2006;132:285-90.
826. Castano R, Bosse Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Desrosiers M. c-MET pathway involvement in chronic rhinosinusitis: a genetic association analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2010;142:662-5.
827. Zielinska-Blizniewska H, Sitarek P, Milonski J, et al. Association of the -33C/G OSF-2 and the 140A/G LF gene polymorphisms with the risk of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in a Polish population. Molecular biology reports 2012;39:5449-57.
828. Kilty SJ, Bosse Y, Cormier C, Endam LM, Desrosiers MY. Polymorphisms in the SERPINA1 (Alpha-1-Antitrypsin) gene are associated with severe chronic rhinosinusitis unresponsive to medical therapy. Am J Rhinol Allergy 2010;24:e4-9.
829. Cormier C, Bosse Y, Mfuna L, Hudson TJ, Desrosiers M. Polymorphisms in the tumour necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) gene are associated with chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg 2009;38:133-41.
830. Tournas A, Mfuna L, Bosse Y, Filali-Mouhim A, Grenier JP, Desrosiers M. A pooling-based genome-wide association study implicates the p73 gene in chronic rhinosinusitis. J Otolaryngol Head Neck Surg 2010;39:188-95.
831. Lee JS, Kim JH, Bae JS, et al. Association of CACNG6 polymorphisms with aspirin-intolerance asthmatics in a Korean population. BMC Med Genet 2010;11:138.
832. Wang LF, Chien CY, Tai CF, Kuo WR, Hsi E, Juo SH. Matrix metalloproteinase-9 gene polymorphisms in nasal polyposis. BMC Med Genet 2010;11:85.
833. Bukowy-Bieryllo Z, Zietkiewicz E, Loges NT, et al. RPGR mutations might cause reduced orientation of respiratory cilia. Pediatr Pulmonol 2013;48:352-63.
834. Kim S-H, Choi H, Yoon M-G, Ye Y-M, Park H-S. Dipeptidyl-peptidase 10 as a genetic biomarker for the aspirin-exacerbated respiratory disease phenotype. Ann of Allergy, Asthma & Immunology 2015;114:208-13.
835. Jaruvongvanich V, Mongkolpathumrat P, Chantaphakul H, Klaewsongkram J. Extranasal symptoms of allergic rhinitis are difficult to treat and affect quality of life. Allergol Int 2016;65:199-203.
836. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1460-70.
837. Segboer CL, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, van Drunen CM, Fokkens WJ. Quality of life is significantly impaired in nonallergic rhinitis patients. Allergy 2018;73:1094-100.
838. Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127:497-503.
839. Mori J, Aiba T, Sugiura M, et al. Clin study of olfactory disturbance. Acta Otolaryngol Suppl 1998;538:197-201.
840. Talbot GH, Kennedy DW, Scheld WM, Granito K. Rigid nasal endoscopy versus sinus puncture and aspiration for microbiologic documentation of acute bacterial maxillary sinusitis. Clin Infect Dis 2001;33:1668-75.
841. Gold SM, Tami TA. Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. Laryngoscope 1997;107:1586-9.
842. Scadding GK. Medical management of chronic rhinosinusitis. Immunology Allergy Clinics of North America 2004;24:103-18.
843. Brigham EP, West NE. Diagnosis of asthma: diagnostic testing. Int Forum Allergy Rhinol. 2015;5:S27-S30.
844. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. Eur Resp J 2000;15:863-9.
845. Xiao CC, Anderson M, Harless LD, Liang J. Shortcomings in the diagnosis of chronic rhinosinusitis: evaluating diagnosis by otolaryngologists and primary care physicians. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8(10):1107-13.
846. Karjalainen J, Joki-Erkkila VP, Hulkkonen J, Pessi T, Nieminen MM, Aromaa A, et al. The IL1A genotype is associated with nasal polyposis in asthmatic adults. Allergy. 2003;58:393-6.

6. Tratamento da rinossinusite crônica em adultos

6.1 Tratamento Clínico

6.1.1 Antibióticos orais de curto prazo para rinossinusite crônica (RSC) e exacerbações da RSC

6.1.1.1 Resumo da evidência

Ciclos de antibióticos a curto prazo são prescritos em altas taxas em pacientes com rinossinusite crônica (RSC) nos cuidados primários e secundários [1, 2]. Há necessidade de evidências mais fortes sobre o papel dos antibióticos no tratamento da RSC. Nesta revisão, o tratamento com antibióticos a curto prazo é definido como uma duração de tratamento de quatro semanas ou menos. Até o momento, foram publicados dois ensaios clínicos randomizados que utilizaram um controle placebo que investigou o efeito de antibióticos de curto prazo na RSC [3, 4]. Um estudo controlado por placebo em um único centro [3] com 32 pacientes em exacerbação aguda de RSC (Tabela 6.1.1.1). A exacerbação aguda da RSC foi definida como um agravamento agudo dos sintomas nasossinusais nas últimas quatro semanas (secreção nasal, obstrução nasal / congestionamento, sensação de perda do olfato e / ou dor facial) em pacientes com RSC subjacente. Os pacientes foram randomizados para receber amoxicilina / clavulanato versus placebo por duas semanas. Embora ambos os grupos tenham melhorado significativamente os sintomas secreções nasais e obstrução nasal em comparação com os valores basais, não houve diferenças entre grupos na avaliação da pontuação da escala visual analógica-severidade [secreção nasal: diferença média (MD) -2 (-16,1, 12,1), p = 0,44; obstrução nasal: MD - 6,6 (-10,6, 24), p = 0,78]. Não houve diferença entre os escores de endoscopia nasal no dia 14 entre os grupos (escore total de endoscopia, p = 0,88; pólipos nasais, p = 0,58; edema, p = 0,36; secreção nasal, p = 0,42). A melhora da qualidade de vida (Teste de resultado sino-nasal, SNOT-22) foi semelhante entre os grupos após três meses [MD -2,7 (-20,36, 14), p = 0,75]. A erradicação bacteriana foi observada em 29% daqueles tratados com amoxicilina / clavulanato em comparação com 9% daqueles no grupo placebo, mas nenhuma diferença estatística significativa foi observada entre os grupos (p = 0,37). Embora nenhum evento adverso grave tenha sido relatado em ambos os grupos, dois pacientes que receberam

Tabela 6.1.1.1. Antibióticos de curto prazo para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Sabino 2017 [3]	EDCPC	32 pacientes (>18 anos) com exacerbação aguda ou crônica da RSC sPN (n=12) ou RSC cPN (n=20	• Amoxicilina-clavulonato 875 mg/125 mg, oral, 2x por dia por 14 dias (n=21) • Placebo 2x por dia por 14 dias (n=11)	• Escala analógica visual - Escore de severidade de sintomas clinicos em 2 semanas • Endoscopia nasal em 2 semanas • Swab do meato médio em 2 semanas • Escore Lund-Kennedy em 2 semanas • SNOT-22 em 2 semanas e 3 meses	• Sem diferença significativa no escore de sintomas, SNOT 22, escores de endoscopia ou erradicação bacteriológica no dia 14 comparado com o basal nos 2 grupos de tratamento • Sem diferenças significativas no SNOT-22 em 3 meses
Van Zele 2010 [4]	EDCPC	47 pacientes com pólipos nasais bilateral recorrentes após cirurgia ou polipose nasal maciça bilateral (grau 3 ou 4)	• Metilprednisolona oral (32 mg/d nos dias 1-5; 16 mg/d nos dias 6-10; e 8 mg/d nos dias 11-20) (n=19) • Doxicilicna oral (200mg no dia 1, 100 mg/dia nos dias 2-20) (n=14) • Placebo por 20 dias (n=14)	• Sintomas nasais (rinorreia anterior, obstrução nasal, gota pós-nasal, e perda do olfato na 1a, 2a,4a, 8a e 12a semanas • Escore total de pólipos nasais (0-8) na 1a,2a,4a,8a e 12a semanas • Pico de fluxo inspiratório nasal na 1a,2a,4a,8a,e 12a semanas • Contagem de eosinófilos séricos e ECP sérica • Il-5, IgE, MMP-9, MPO e ECP na secreção nasais	Doxiciclina comparada ao placebo resultou em: • Redução significativa do escore de sintoma gota pós-nasal na semana 2 (p=0.044) • Tendência a redução na rinorréia na semana 8 (p=0.058) • Sem diferença significativa em todos os demais sintomas e momento da aferição • Pequena (0.5 em 8) mas significativa redução no tamanho dos pólipos nasais por 3 meses comparado ao placebo (p=0.015) • Sem aumento significativo no PFIN durante todo o período do estudo para o grupo tratado com doxiciclina • Redução significativa da MPO na secreção nasal por 2 meses e na MPP-9 por 2 semanas

RSC cPN, rinossinusite crônica com polipose nasal; RSCsPN, rinossinusite crônica sem polpose nasal; EDCPC, estudo duplo cego placebo controlado; ECP, proteina eosinofílica catiônica; MPP-9, matrix metaloproteinase; MPO, mieloperoxiade; PFIN, pico de fluxo inspiratório nasal; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

amoxicilina / clavulanato apresentaram queixa de cólica abdominal leve e diarreia.

Van Zele et al. [4] realizaram um estudo randomizado e controlado por placebo (ECR), duplo-cego, sobre o efeito da doxiciclina no tratamento da RSC com pólipos nasais (RSCcPN) em 28 pacientes. O tratamento com doxiciclina reduziu significativamente os escores de sintomas de gotejamento pós-nasal na semana 2 (p = 0,044) e mostrou uma tendência de redução na rinorréia na semana 8 (p = 0,058) (sem correções para testes múltiplos). A doxiciclina não teve efeito significativo na congestão nasal ou na perda do olfato durante o período do estudo, nem no gotejamento pós-nasal e rinorreia nos outros momentos. Observou-se que o grupo doxiciclina apresentou uma redução pequena, porém significativa, do tamanho do pólipo nasal (0,5 em uma escala de 8) por três meses em comparação ao placebo (p = 0,015). Não houve diferenças significativas no pico do fluxo inspiratório nasal (PNIF). Embora tenha sido observada uma diminuição significativa nos níveis séricos de IL-5Ra em um mês no grupo doxiciclina em comparação ao placebo (p = 0,01), essa redução não foi sustentada durante o período do estudo. A doxiciclina não teve efeito nas contagens séricas de eosinófilos ou nos níveis séricos de proteína catiônica eosinófila (ECP) em comparação com o placebo. Uma diminuição significativa nos níveis de ECP nas secreções nasais foi observada em um mês nos grupos doxiciclina (p = 0,032), mas a importância dessa diferença provavelmente resultou de um aumento no mediador no grupo placebo. Da mesma forma, um nível significativamente mais baixo de imunoglobulina E (IgE) nas secreções nasais foi observado nos grupos de tratamento com doxiciclina nas quatro semanas comparado ao placebo (p = 0,003), enquanto um aumento desse mediador foi observado no grupo placebo. Os níveis de IL-5 nas secreções nasais aumentaram progressivamente durante o período de tratamento para o grupo de tratamento com doxiciclina (significância da mudança em relação ao placebo não relatada). O tratamento com doxiciclina demonstrou um nível significativamente reduzido de mieloperoxidase nas secreções nasais em comparação ao placebo durante o período do estudo (semana 8; p = 0,022), sugerindo uma redução na atividade neutrofílica. Foi observada uma diminuição significativa nos níveis de metaloproteinase da matriz 9 (MMP-9) no grupo doxiciclina em comparação com o placebo na semana 1 (p = 0,025) e na semana 2 (p = 0,028).

Foram identificados sete estudos randomizados que forneceram uma comparação paralela de várias terapias com antibióticos (Tabela 6.1.1.2). Um estudo multicêntrico, duplo-cego e duplo-placebo [5] avaliou os efeitos da ciprofloxacina a curto prazo e da amoxicilina / clavulanato na RSC. A RSC foi definida como inflamação unilateral ou bilateral sem pólipos nasais com duração de pelo menos três meses. No geral, ambos os grupos de tratamento tiveram taxas de cura clínica semelhantes (58,6% vs. 51,2%) e taxas de depuração bacteriológica (88,9% vs. 90,5%). No entanto, pacientes com uma cultura positiva que receberam ciprofloxacina foram mais propensos a manter a depuração bacteriológica 40 dias após o tratamento (83,3% vs. 67,6%, p = 0,043). A endoscopia no final do tratamento mostrou que a descarga purulenta no meato médio havia desaparecido em uma proporção maior de pacientes tratados com ciprofloxacina (p = 0,05), enquanto a reação inflamatória foi resolvida em uma proporção maior de pacientes tratados com amoxicilina / clavulanato (p = 0,04). A ciprofloxacina foi mais bem tolerada durante o período do estudo, com apenas 12,4% dos pacientes relatando pelo menos um evento adverso, em comparação com 25% nos que receberam amoxicilina / clavulanato (p = 0,012). Eventos gastrointestinais relacionados foram as queixas mais comuns nos dois grupos de tratamento e todos os eventos adversos foram resolvidos ao final do tratamento. Não teve grupo placebo. Em um ensaio clínico em um único centro [6], 59 pacientes com RSC foram randomizados para receber claritromicina versus amoxicilina / clavulanato. Pacientes que demonstraram sintomas clínicos de rinossinusite crônica (cefaleia, rinorreia, tosse, gotejamento pós-nasal (GPN), sensação de plenitude facial e congestão nasal por mais de 12 semanas, com pelo menos um achado tomográfico (opacidade sinusal, líquido ou espessamento da mucosa) foram recrutados para o estudo. Descobriu-se que a melhora clínica dos sintomas é comparável entre amoxicilina / clavulanato e claritromicina para GPN (40,7% vs. 46,7%; p = 0,802), cefaleia (40,7% vs. 50,0%; p = 0,626), tosse (48,1% vs. 43,3%; p = 0,626), rinorreia (48,1% vs. 43,3%; p = 0,502), epistaxe (14,8% vs. 10,0%; p = 0,473), dor ou pressão facial (55,6% vs. 56,7%; p = 0,995) e congestão nasal (81,5% vs. 63,4%; p = 0,255), respectivamente. Os autores não relataram diferença significativa nas taxas de eventos adversos entre os dois grupos, com diarreia (10,3%) observada mais comumente no grupo amoxicilina / clavulanato e anorexia (10,0 %) relatada no grupo claritromicina.

Fan et al. [7], realizaram um estudo aberto em 43 pacientes com rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsPN) comparando os efeitos da claritromicina em doses baixas versus altas por 14 dias. Os pacientes recrutados para o estudo demonstraram pelo menos 12 semanas de dois ou mais sintomas clínicos (incluindo obstrução nasal, secreção nasal, gotejamento pós-nasal, dor ou pressão facial, cefaleia e redução ou perda do olfato), secreções visíveis na concha nasal média / ou fenda olfativa no exame endoscópico e sem pólipos nasais. Os pacientes que receberam claritromicina em baixa dose não apresentaram alterações significativas nos escores médios da escala visual analógica de congestão nasal (5,4 vs. 5,4), rinorreia (6,8 vs. 6,8), GPN D (4,5 vs. 4,3) ou perda de olfato após quatro semanas em comparação com a linha de base. No entanto, os doentes no grupo de dose elevada tiveram melhora sustentada na média de escores da escala visual analógica em até 4 semanas para congestão nasal (3,8 vs. 5,7; p <0,025), rinorreia (2,0 vs 6,5; p <0,025), GPN (1,6 vs. 3,9, p <0,025) e perda de olfato (1,0 vs. 2,2, p <0,025) em comparação à linha de base. Também houve melhora significativa na pontuação do SNOT 20 e na endoscopia Lund-Kennedy para o grupo de altas doses em duas e quatro semanas em comparação à linha de base, bem como quando comparada ao grupo de baixa dose (p <0,025). Também foram observadas diferenças significativas nos escores de sintomas nasais entre os grupos de dose baixa e alta nas semanas 2 e 4 (significância estatística não relatada). A interleucina-8 (IL-8) diminuiu significativamente após terapia com antibióticos em doses baixas e altas em duas e quatro semanas (p <0,025). O grupo de tratamento com doses altas também diminuiu significativamente os níveis de IL-5 em duas e quatro semanas em comparação com os valores basais e os níveis de IL-5 e IL-8 quando comparado ao grupo de doses baixas (p <0,025).

Namyslowski et al. [8] investigaram 14 dias de amoxicilina / clavulanato vs. cefuroxima em 115 pacientes com características clínicas e radiográficas da RSC. A RSC foi definida como sintomas clínicos de cefaleia, dor facial, presença de secreção nasal purulenta ou

Tabela 6.1.1.2. Comparação de vários antibióticos de curto prazo para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Fan 2014[7]	Ensaio clínico randomizado de grupo aberto e paralelo	43 pacientes (>20 anos de idade) com RSCsPN	• Claritromicina 250 mgs por dia durante 14 dias (n=20) • Claritromicina 500mg duas vezes diarias por 7 dias, em seguida, 250mg duas vezes por dia durante 7 dias (n=23)	Com 2 e 4 semanas: • Avaliação de sintomas nasais • Inspeção endoscópica (pontuação de Lund-Kennedy) • SNOT-20 • Níveis de interleucina-5 em secreções nasais • Níveis de interleucina-8 em secreções nasais	Grupo de alta dose demonstrou: • Melhora significativa nos escores de sintomas nasais, Lund-Kennedy e SNOT-20 nas semanas 2 e 4 em comparação com os valores da linha de base e grupo de baixa dose • Os níveis de IL-8 em secreções nasais foram significativamente reduzidos nas semanas 2 e 4 em comparação com os valores da linha de base e valores de grupo de baixa dose • Os níveis de IL-5 foram significativamente reduzidos emsemanas 2 e 4 em comparação com a linha de base e os valores de grupo de baixa dose
Amini 2009[6]	Ensaio clínico randomizado de grupo paralelo	59 pacientes c/RSC	• Claritromicina 500mgs por dia durante 3 semanas (n=30) • Amoxicilina-clavulonato 625 mg três vezes por dia durante 3 semanas (n=29)	• Eficácia clínica aos 7, 17, 21, 28, 42 e 56 dias • Status radiográfico em 8 semanas • Efeitos adversos	• Não há diferenças estatisticamente significativas na melhora clínica dos sintomas ou eventos adversos entre grupos de tratamento
Jareoncharsri 2004[12]	Ensaio clínico randomizado de grupo paralelo, aberto	60 pacientes (>16 anos de idade) com sinusite maxilar aguda (N=48) e exacerbação aguda de RSC (N=12)	• Levofloxacina 300 mgs por dia durante 14 dias (n=34) • Amoxicilina clavu- • lanato 625 mg três vezes por dia durante 14 dias (n=26)	• Resposta clínica nos dias 4e 21 • Avaliação radiológica simples no dia 14 • Eficácia bacteriológica no dia 14 • Reações adversas de drogas no dia 14 • Testes laboratoriais em e 14 • Sinais vitais no dia 14	• O escore médio total dos sintomas em 21 dias, melhora radiológica, erradicação bacteriológica, testes laboratoriais, sinais vitais e eventos adversos aos 14 dias foram comparáveis entre ambos os grupos. • Análise subgrupo do grupo de sinusite crônica não realizada
Namyslowski 2002[9]	Ensaio clínico randomizado de grupo paralelo, aberto	231 pacientes (>18 anos de idade) com RSC ou agudo exacerbação de RSC	• Amoxicilina clavulanato 875/125mg duas vezes por dia durante 14 dias (n=115) • Cefuroxime 500mg duas vezes por dia durante 14 dias (n=116)	• Resposta clínica no dia 3 a 5, 15 a 18, semana 2 a 4 • Aderência de tratamento nos dias 15 a 18 • Resposta bacteriológica no dia 15 a 18 • Severidade geral da semana de infecção 2 a 4 • Eventos adversos	• Não há diferença significativa nas taxas de cura clínica ou erradicação bacteriológica entre o grupo de tratamento amoxicilina-clavulanato versus o grupo de tratamento cefuroxime no dia 15-18. • Melhora significativa nos sintomas da infecção no dia 3 a 5 no grupo de clavulanato amoxicilina em comparação com cefuroxime (81% vs 56%; p=0,0137) • Secreção nasal persistente e purulenta seguindo o tratamento com cefuroxime foi significativamente maior no dia 3-5 (3% vs. 12%; p=0,036). • A recaída clínica na semana 2 a 4 foi significativamente maior no grupo cefuroxime nos pacientes clinicamente avaliados (0% vs. 8%; p=0,0049) e a intenção de tratar a população (0,09% vs. 7%; p=0,03). • Eventos adversos foram comparáveis entre o 2 grupos de tratamento. Diarreia foi o evento adverso mais comum observado em ambos grupos de tratamento.
Namyslowski 1998[8]	Ensaio clínico randomizado de grupo paralelo	115 pacientes (>18 anos de idade) com RSC unilateral ou bilateral	• Amoxicilina clavulanato 875/125mg duas vezes por dia durante 14 dias (n=55) • Cefuroxime 500mg duas vezes por dia durante 14 dias (n=56)	• Eficácia clínica avaliada na semana 2 a 4 • Resposta bacteriológica avaliada na semana 2 a 4 • Eventos adversos	• Não há diferença significativa nas taxas observadas de cura clínica ou erradicação bacteriológica no grupo tratado com amoxicilina-clavulanato em comparação com o grupo cefuroxime na semana 2 a 4 • Eventos adversos (ou seja, diarreia) foram semelhantes entre os dois grupos de tratamento.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Legent 1994[5]	Ensaio clinico, randomizado,- Duplo-cego, grupos paralelos, placebo controlado	251 pacientes (>18 anos de idade) com unilateral ou RSCsPN bilateral	• Ciprofloxacina 500mg duas vezes por dia durante 9 dias (n=122) • Clavulanato de amoxicilina 500mg três vezes por dia durante 9 dias (n=129)	• Eficácia clínica nos dias 10 e 40 • Erradicação bacteriológica nos dias 10 e 40 • Tolerância clínica no dia 10 • Eventos adversos	• Ciprofloxacina e amoxicilina/ clavulanato apresentaram taxas de cura clínica semelhantes (58,6% vs. 51,2%) e taxas de erradicação bacteriológica (88,9% vs. 90,5%). • Endoscopia no dia 10 mostrou que a secreção purulenta no meato médio havia sido eliminada em maior proporção de pacientes tratados com ciprofloxacina (p=0,05) • Reação inflamatória na endoscopia no dia 10 resolvidos em maior proporção de pacientes tratados com clavulanato amoxicilina (p=0,04). • Pacientes com uma cultura positiva que receberam ciprofloxacina foi mais propensa a manter a erradicação bacteriológica aos 40 dias após o tratamento (83,3% vs. 67,6%, p=0,043). • Os que receberam ciprofloxacina tiveram menos eventos adversos (12,4% vs. 25%, p=0,012)
Huck 1993[11]	Ensaio clínico randomizado de grupo paralelo	56 rinossinusite aguda, 25 rinossinusite recorrente, 15 sinusite maxilar crônica	• Cefaclor 500mg duas vezes por dia durante 10 dias (n=5) • Amoxicilina 500mg 3 vezes por dia durante 10 dias (n=10)	• Avaliação clínica no dia 2, 16 a 18 • Raios-X de seios da face no dia 16 a 18 • Eventos adversos	• Não há diferenças significativas entre os grupos no grupo RSC

RSC, rinossinusite crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; IL, interleucina; SNOT, Sino-nasal Outcome Test.

mucopurulenta ou GPN, obstrução nasal e achados objetivos, incluindo documentação radiográfica da opacificação sinusal, níveis de líquido de ar ou espessamento da mucosa. Os autores se concentraram na rinossinusite maxilar crônica unilateral ou bilateral, realizando punções maxilares para avaliar o estado microbiológico e a erradicação bacteriológica pós-tratamento. Não houve diferença significativa nas taxas observadas de cura clínica no grupo amoxicilina / clavulanato em comparação ao grupo cefuroxima (98,2 % vs. 91,1%, p = 0,2) ou eficácia da erradicação bacteriológica (taxas para essa variável de resultado não especificadas).

Um paciente de cada um dos grupos do estudo interrompeu o tratamento devido a diarreia.

Em um segundo estudo de Namyslowski et al. [9], 231 participantes com rinossinusite crônica ou exacerbação aguda de RSC foram randomizados para receber amoxicilina / clavulanato e cefuroxima por 14 dias. A RSC foi definida como pelo menos um sintoma principal (incluindo secreção pós-nasal, rinorreia, tosse) e sintomas secundários (incluindo cefaleia, dor facial, dor de dente, halitose, dor de garganta, dor de ouvido, aumento de chiado ou febre) mais um raio X- anormal (incluindo opacificação, nível anormal de líquido do ar ou edema da mucosa acima de 5 mm) com duração de pelo menos três meses. A exacerbação aguda da RSC foi definida como a presença de seios inflamados na radiografia associada a dois ou mais sintomas (incluindo secreção nasal purulenta, cefaleia, sensibilidade molar e febre) com duração ≤ quatro semanas e histórico de pelo menos dois episódios de rinossinusite aguda que precisava de tratamento com antibióticos durante os 12 meses anteriores à inclusão no estudo. Não ficou claro quantos pacientes tiveram uma exacerbação aguda. Todos os pacientes apresentaram punção do seio maxilar confirmando infecção. Não houve diferença significativa nas taxas de cura clínica entre o grupo de tratamento com amoxicilina / clavulanato e o grupo de tratamento com cefuroxima nos pacientes clinicamente avaliados (95% vs 88%; p = 0,07; MD 95% CI = 0,6% a 15%) ou as populações com intenção de tratar (92% vs 86%; p = 0,15; MD 95% CI = -2% a 14%). Na avaliação do dia 3-5, o grupo amoxicilina / clavulanato mostrou melhora nos sintomas de infecção, em comparação com o grupo cefuroxima (81% vs. 56%, p = 0,0137). Observou-se que a secreção nasal purulenta e persistente após o tratamento era significativamente maior no grupo cefuroxima no dia 15 a 18 (3% vs. 12%; p = 0,036).

Todos os outros sinais e sintomas, incluindo inflamação dos seios paranasais (6% vs. 6%), febre (11% vs. 0%), cefaleia(6% vs. 13%) e sensibilidade molar (5% vs. 9%) não foi relatado ser significativamente diferente entre os pacientes tratados com amoxicilina / clavulanato e tratados com cefuroxima. As taxas de erradicação bacteriana foram semelhantes para amoxicilina / clavulanato e cefuroxima na população avaliada (66% vs. 68%; p = 0,85; MD 95% CI = -18% a 15%) e na população com intenção de tratar (42 % vs. 40%). Observou-se que a recidiva clínica era significativamente maior no grupo cefuroxima nos pacientes clinicamente avalida (0% vs. 8%; p = 0,0049) e na população de intenção de tratar (0,09% vs. 7%; p = 0,03). Foram observados eventos adversos em 7% do grupo tratado com amoxicilina / clavulanato e 9,5% no grupo tratado com cefuroxima. A diarreia foi o evento adverso mais comum observado nos dois grupos de tratamento. Sete pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos relacionados à amoxicilina / clavulanato, em comparação com quatro pacientes no grupo tratado com cefuroxima. Não ficou claro se o segundo estudo de Namyslowski et al.[9] representou o recrutamento longitudinal de pacientes do primeiro Namyslowski et al. estudo [10]. Dadas as semelhanças nos dois estudos e a falta de clareza no recrutamento de pacientes, não foi realizada uma metanálise dos resultados do estudo. Huck et al.[11] avaliaram cefaclor versus. amoxicilina por 10 dias. O estudo incluiu pacientes com: rinossinusite aguda (RSA) (n = 56), definidos como pacientes com sintomas de rinossinusite por menos de 14 dias sem episódios anteriores no ano anterior; rinossinusite recorrente, definida como mais de um episódio por ano, com melhora entre os episódios (n = 25); e RSC definida como doença sinusal não resolvida (n = 15). Enquanto 40% dos pacientes que receberam amoxicilina e 20% dos pacientes que receberam cefaclor apresentaram melhora pós-terapia, esses números foram

muito pequenos para análise estatística. Jareoncharsri et al.[12] investigaram o papel da levofloxacina e da amoxicilina / clavulanato em pacientes com sinusite maxilar aguda e exacerbação aguda da RSC. Os pacientes com rinossinusite aguda foram definidos com base nos sintomas e sinais de rinossinusite, incluindo obstrução, secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, perda de olfato, mau cheiro e cefaeia, com duração inferior a quatro semanas, e exacerbação aguda da RSC foi definida como agravamento agudo da doença crônica, sintomas com duração inferior a quatro semanas. Os autores demonstraram melhora comparável dos sintomas (68,7% vs. 69,8%), melhora radiológica (61,8% vs. 61,5%), erradicação bacteriológica (78,5% vs. 70,0%, p> 0,05) e eventos adversos (8,6% vs. 7,7 %) nos pacientes que receberam levofloxacina em comparação com amoxicilina / clavulanato em pacientes com sinusite maxilar aguda e exacerbação aguda de RSC. No entanto, o tamanho da amostra no subgrupo de pacientes com exacerbação aguda da RSC (n = 12) foi pequeno.

É incerto se o uso de um ciclo curto de antibióticos tem um impacto nos resultados dos pacientes adultos com RSC em comparação com o placebo.

6.1.1.2 Conclusão

Para o grupo diretor do EPOS2020, devido à qualidade muito baixa das evidências, é incerto se o uso de um ciclo curto de antibióticos tem ou não impacto nos resultados dos pacientes em adultos com exacerbações agudas de RSC em comparação com o placebo. Além disso, devido à qualidade muito baixa das evidências, é incerto se o uso de um ciclo curto de antibióticos tem um impacto nos resultados dos pacientes em adultos com RSC em comparação com o placebo. Eventos adversos relacionados a gastrointestinais (diarreia e anorexia) são relatados com frequência. Há necessidade de maiores ensaios de alta qualidade, especialmente para avaliar o uso de ciclos curtos de antibióticos nas exacerbações agudas da RSC.

6.1.2 Antibióticos a longo prazo

6.1.2.1 Tratamento a longo prazo com antibióticos macrolídicos sistêmicos versus placebo na RSC

Para essa revisão sistemática, o tratamento antibiótico a longo prazo foi definido como uma duração de tratamento superior a quatro semanas. Embora o tratamento com antibióticos seja uma prática comum no tratamento da rinossinusite aguda, existem poucos estudos controlados por placebo sobre os efeitos dessa prática. Existem dois estudos que avaliam os resultados após tratamento prolongado com antibióticos macrolídedos [13, 14]. Existem vários estudos abertos avaliando os efeitos de antibióticos macrolídeos e de longo prazo que tiveram resultados promissores com diminuição de marcadores inflamatórios, alterações na consistência do muco ou sistemas de pontuação endoscópica e radiográfica[15-21]. Pensa-se que os antibióticos macrolídeoos em doses baixas expressem um efeito imunomodulador e seu uso foi incorporado ao tratamento padrão da fibrose cística (FC) [22-24]. No entanto, existem estudos comparando sprays nasais de esteroides com antibióticos macrólideos, sem evidência de melhora no grupo macrolídeo sobre o uso de spray nasal de esteroides [25, 26]. Duas metanálises contendo estudos na literatura chinesa foram publicadas recentemente, no entanto, os autores indicaram que nenhum dos estudos não revisados aqui foram ensaios cegos, controlados por placebo (EDCCP)[21, 27].

Dois estudos[13, 14] (6.1.2.1.) controlados por placebo sobre os efeitos da terapia macrolídea de longo prazo sobre sinais, sintomas e pacientes relataram resultados de qualidade de vida. Ambos os estudos avaliaram o tratamento de 12 semanas, no entanto Wallwork et al. avaliaram roxitromicina em 150mg diariamente, enquanto Videler et al. avaliaram azitromicina (AZM) 500mg por semana. Wallwork e colegas mostraram melhora significativa nos escores do SNOT-20, no tempo de trânsito da sacarina e na endoscopia nasal. Uma vez que os grupos foram subdivididos em níveis baixos e altos de IgE (<200 µg / L vs.> 200 µg / L), o grupo com baixa IgE teve melhora significativa no tempo de trânsito da sacarina, endoscopia e lavagem nasal de IL-8 [2.] No entanto, Videler et al. não apresentaram melhora em seus resultados e a IgE não foi mensurada; portanto, não foi possível a análise do subgrupo. No final dos estudos, Videler e colegas tiveram uma melhora em 51% dos pacientes em AZM e em 35% do grupo placebo sem significância. Curiosamente, quando os grupos foram reavaliados por telefone 12 semanas após a conclusão dos antibióticos, 50% do grupo AZM relatou "melhora / cura" em comparação com 9% no grupo placebo. Isso foi estatisticamente significativo (p = 0,017). Wallwork e colegas tiveram uma taxa de resposta no grupo da roxitromicina de 67% em comparação com 22% no grupo do placebo.

Embora esses estudos tenham tamanhos de amostra semelhantes (60 vs. 64), seus critérios de inclusão foram diferentes. Wallwork et al. incluíram apenas pacientes sem pólipos nasais, enquanto Videler incluiu pacientes com e sem pólipos nasais. Como foi dito acima, o Wallwork et al. estudaram pacientes sub-analisados com base em níveis baixos e altos de IgE. O grupo com alta IgE teve a grande maioria dos não respondedores. É possível que a análise de subgrupos do estudo Videler tenha mostrado uma alta proporção de pacientes com IgE elevada. Es-

Figura 6.1.2.1. Forest plot do efeito dos macrolídeos contra placebo nos escores de respondedores em pacientes com RSC.

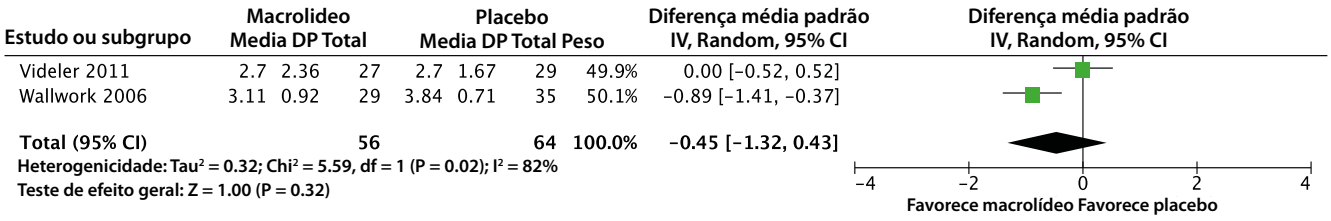
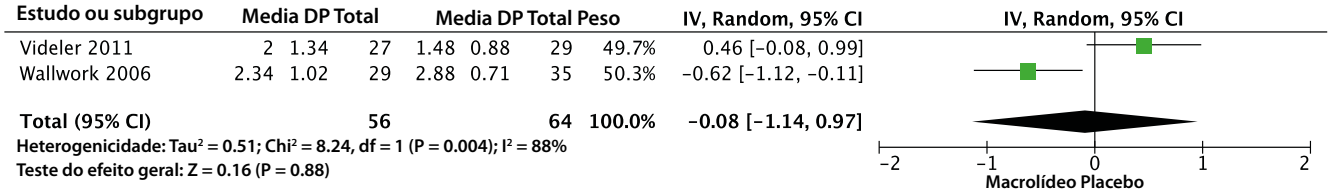


Figura 6.1.2.2. Forest plot do efeito dos macrolídeos contra placebo nos escores do SNOT em pacientes com RSC



ses dois estudos destacam a importância da seleção apropriada de pacientes ao usar terapia com macrolideos.

Além disso, o regime de dosagem uma vez por semana utilizado por Videler et al. pode ter comprometido o estudo em comparação com a dose diária de baixa dose por Wallwork et al. Estudos adicionais sobre a eficácia da terapia com macrolídeos avaliaram diferentes marcadores bioquímicos naqueles que respondem e não respondem à terapia com macrolídeo, enquanto alguns identificaram níveis mais baixos de IgE como associados significativamente à resposta aos macrolídeos [28], outros não mostraram essa análise direta de dados combinados da pontuação do respondedor (Tabela 6.1.2.1.; Figura 6.1.2.1.) e os escores do SNOT (Figura 6.1.2.2) não mostrou nenhum benefício significativo no grupo macrolídeo [pontuação do respondedor: 0,45 (- 1,32, 0,43), p = 0,32, dois ensaios, 120 pacientes], [escore SNOT: diferença média padrão (SMD) 0,08 (-1,14, 0,97), p = 0,88, dois ensaios, 120 pacientes]. Ambas as análises mostraram heterogeneidade significante.

6.1.2.2 Antibióticos a longo prazo na RSC vs. corticosteroides tópicos

Dois estudos duplo-cegos [29, 30] avaliaram antibióticos a longo prazo em comparação com corticosteroides tópicos em pacientes com e sem pólipos nasais (Tabela 6.1.2.2.) Haxel et al. avaliaram eritromicina mais furoato de fluticasona em pacientes com RSC com ou sem PN. Todos os pacientes foram tratados após a cirurgia. Não houve melhora significativa no SNOT20, olfação, tempo de transporte de sacarina, escores de endoscopia ou nariz saudável entre os grupos [29]. A análise de subgrupos determinou que os pacientes com TSCcPN tendiam a melhorar significativamente no grupo eritromicina; no entanto, apenas os escores de endoscopia eram significantes. Amali et al. [30] avaliaram azitromicina mais fluticasona versus fluticasona em pacientes com e sem pólipos nasais. Houve melhora significativa nos escores do SNOT-22 no grupo da azitromicina quando comparado à fluticasona. A análise de dados agrupados dos escores do SNOT não mostrou benefício significante no grupo macrolídeo em relação aos corticosteroides tópicos [SMD 0,21 (-1,28, 2,09), p = 0,83, dois ensaios clínicos, 118 pacientes]. O I^2 foi de 96%, sugerindo um pouco de heterogeneidade (X^2 = 22,94, df = 1, p<0,01). Para esta análise, as pontuações médias do SNOT-20 e SNOT-22 foram tomadas para avaliação (ou seja, as pontuações do SNOT-22 foram divididas por 22 e as pontuações do SNOT-20 foram divididas por 20) (Figura 6.1.2.3).

6.1.2.3 Antibiótico de longo prazo na RSC vs. Cirurgia

Dois estudos [31-33] avaliaram o tratamento com antibióticos de longo prazo versus intervenção cirúrgica em pacientes com e sem pólipos nasais. Um estudo [32, 33] avaliou pacientes com e sem pólipos, enquanto o outro estudo [31] avaliou apenas pacientes com pólipos (Tabela 6.1. 2.3.) Os estudos não puderam ser combinados em uma metanálise devido às diferenças no desenho do estudo. Ragab et al. estudaram no mesmo grupo pacientes com RSC com e sem pólipos [19,20]. O grupo antibiótico de longo prazo recebeu eritromicina por 12 semanas, além de irrigações salinas nasais e corticosteroides intranasais (CIN). O grupo cirúrgico foi submetido a cirurgia seguida de antibióticos no pós-operatório de curto prazo (eritromicina), irrigação com solução salina nasal, Dexarhinospray (DRS) por duas semanas, seguida por CIN. Os pacientes foram avaliados aos três, 6 e 12 meses. Houve melhora significativa na escala visual analógica (EVA), SNOT20, Short Form 36 Health Survey (SF36), tempo de liberação da sacarina e óxido nítrico (NO) em cada grupo, sem diferenças significantes entre os dois subgrupos. Os escores da endoscopia aumentaram aos seis e 12 meses da linha de base, sem diferença significante entre os grupos. A análise de subgrupos não encontrou diferença significante entre pacientes com e sem pólipos, exceto no volume nasal total. Pacientes com RSCsPN tiveram uma melhora significante no volume nasal no grupo da cirurgia (% Δ; 57,3 ± 37.6v41.8 ± 42,8; p <0,01).

Um estudo [31] comparou a claritromicina mais a cirurgia endoscópica dos seios paranasais (após oito semanas de antibióticos) com a cirurgia endoscópica dos seios paranasais sem associar com a Claritomicina, em pacientes com RSCcPN. Os pacientes foram avaliados no final do tratamento com antibióticos, com seis e 12 meses após a cirurgia, quanto à classificação dos sintomas endoscópicos e nasais. Ambos os grupos tiveram uma diminuição significativa no escore de sintomas nasais pós-tratamento (antibióticos vs. cirurgia). Ambos os grupos também tiveram um aumento no escore de sintomas nasais de seis a 12 meses de inter-

Figura 6.1.2.3. Forest plot do efeito dos macrolídeos contra corticosteróides nasais no escores do SNOT em pacientes com RSC .

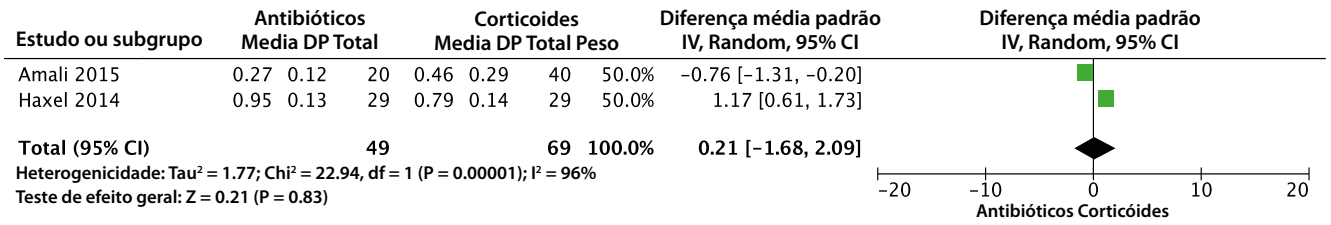


Table 6.1.2.1. Antibiótico a longo prazo para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Metodos	Participantes	Intervenção	Desfechos	Resultados
Videler 2011[13]	EDCPC	60 CRSwNP and CRSsNP	• Azitromicina 500mg/semana por 12 semanas (n=29) • Placebo semanal por 12 semanas (n=31)	Todos avaliados em 6, 12, 14 semanas • Escala de avaliação de resposta dos pacientes (1-5, 1 desesperadamente pior, 4 curados) • SNOT-22 • EVA (obstrução nasal, rinorréia, PND, dor facial, redução do olfato. Saúde geral, cefaleia, dor de dente, lagrima, tosse, epistaxe, crostras, fadiga, náusea, vomito/diarreia) • SF36 • Escore de endoscopia • PNIF • Olfação • Culturas	Sem efeitos significativos
Wallwork 2006[14]	EDCPC	64 RSCsPN	• Roxitromicina. 150mg/dia por 12 semanas (n=29) • Placebo diário por 12 semanas (n=35)	Todos em 12 semanas • Escala de avaliação de resposta dos pacientes (1-6, 1 melhora completa, 6 bem pior • SNOT 20 • PNIF • Testa da sacarina • Olfação • Endoscopia • IL8, fucose, alfa-2-macroglobulina	Efeitos significativos no SNOT-20, endoscopia, teste da sacarina. Analise de subgrupo com níveis de IgE baixos versus alto verificou 93% de melhora no grupo com baixo IgE

RSCcPN, rinossinusite crônica com polipose nasal, RSC sPN, Rinossinusite crônica sem polipose nasal; EDCPC = estudo duplo cego placebo controlado; IL = interleucina; IgE = Imunoglobulina E; PND = gota pós-nasal, PNIF = Pico de fluxo inspiratório nasal; SF-36 – Formulário 36 rápido; SNOT = Teste de desfecho naossinusal; EVA = escala analógica visual

Tabela 6.1.2.2. Antibióticos de longo prazo versus corticosteroides tópicos para o tratamento de pacientes com SSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenção	Desfechos	Resultados
Amali 2017[30]	EDCPC	66 RSCcPN e RSCsPN (60 analisados)	• Azitromicina 250 mgs uma vez por dia durante 12 semanas (n=20) • Placebo uma vez por dia durante 12 semanas (n=40) Todos os pacientes receberam propioanato de fluticasona 100 mcg duas vezes por dia	• SNOT-22 às 12 semanas	Melhora significativa nos escores de SNOT 22 no grupo Azitromicina sobre fluticasona
Haxel 2015[29]	EDCPC	58 RSCsPN E RSCcPN no pós-operatório	• Eritromicina 250mg uma vez por dia durante 12 semanas (n=29) • Placebo 250mg uma vez por dia durante 12 semanas (n=29 Todos os pacientes receberam Furoato de fluticasona 27.5 mcg uma vez por dia	Avaliado em 12 e 24 semanas • ECP • MPO • SNOT-20 • Olfação • Tempo de trânsito de sacarina • Pontuação de endoscopia nasal • Autoavaliação de função nasal	Nenhuma melhora significativa no SNOT 20, olfação, STT, escores de endoscopia ou função nasal. A tendência de melhora no subgrupo RSCsPN sobre eritromicina, mas apenas o escore de endoscopia foi significativo.

RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; EDCPC, estudo duplo-cego placebo controlado; ECP, proteína eosinofilica catiônica, MPO - mieloperoxidase ; SNOT, Sino-nasal Outcome Test; STT, teste da sacarina.

venção pós-cirúrgica, mas isso não foi significativo entre os dois grupos. Os pacientes do grupo claritromicina mais cirurgia tiveram uma melhora significativa nos escores de endoscopia após o tratamento com antibióticos e com o tratamento pós-cirúrgico. O grupo cirúrgico também apresentou melhora significante nos escores endoscópicos. Nos dois grupos, houve pacientes com recidiva do pólipo aos seis e 12 meses. Isso foi significativamente maior no grupo da cirurgia apenas aos seis (27,5% v50%; p = 0,034) e aos 12 meses (35% v6 2,5%; p = 0,029).

6.1.2.4 Antibióticos a longo prazo versus fitoterapia chinesa

Um estudo [34] comparou o efeito da fitoterapia chinesa, especificamente os grânulos de extrato de Tsang-Erh-San e o pó de Houttuynia para extrair 250 mg de eritromicina, oferecidos por dez semanas em pacientes com RSCsPN. Os grupos foram avaliados com o SNOT-20 de Taiwan (TWSNOT-20), escores de endoscopia, tempo de trânsito de sacarina e cultura bacteriana. Nos dois grupos, houve uma diminuição significativa no TWSNOT20, sem diferenças significativas entre os grupos (Tabela 6.1.2.4.). Ambos os grupos também tiveram uma diminuição nos escores de endoscopia, no entanto, isso não alcançou significância. A depuração mucociliar melhorou mais significativamente no grupo tratado com a fitoterapia chinesa, do que a eritromicina com melhora no tempo de trânsito da sacarina.

6.1.2.5 Comparação de antibióticos a longo prazo na RSC

Um estudo[35] comparou um antibiótico macrolídeo com outro em um estudo cego único. Verificou-se que o grupo claritromicina possui eficácia aprimorada sobre a eritromicina (Tabela 6.1.2.5.)

Tabela 6.1.2.3. Antibióticos de longo prazo versus cirurgia para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenção	Desfechos	Resultados
Peric, 2014[31]	ECR	80 RSCcPN	• Claritromicina 500mg diariamente x 8 semanas seguida de cirurgia (n=40) • Cirurgia sozinha (n=40)	• Avaliado em 2 semanas, 6 meses e 12 meses após a cirurgia • Tamanho do pólipo nasal • Escore de sintoma nasal	• Melhora significativa na pontuação de NSS e Escore da Endoscopia. • Grupo cirúrgico com significativa maior recorrência de pólipos pós-operatório.
Ragab 2004 2010[32,33]	ECR	90 RSCcPN e RSCsPN (89 avaliados)	• Eritromicina 500mg 2x/dia por 2 semanas e depois 250mg 2x/dia + lavagem alcalina +corticosteroide intranasal x 10 semanas (n=45) • Cirurgia + eritromicina 250mg • 2x/dia por 2 semanas + lavagem alcalina • + corticosteroide intranasal (após 2 semanas) (n=44)	• Avaliado aos 6 e 12 meses • VAS (bloqueio nasal, secreção nasal, olfação, dor facial, dor de cabeça, desconforto geral) • SNOT-20 • SF-36 • Óxido nitrico • STT • Rinometria acústica • Endoscopia	• Efeito significativo no SNOT-20, SF36, SCT e NO em ambos os grupos. Não há diferença entre os grupos

ECR, ensaio clínico randomizado; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; NO, óxido nítrico; Escala NSS, sintoma nasal e sinusal; SCT, tempo de liberação da sacarina; STT, tempo de trânsito de sacarina; VAS – escala analógica visual, SNOT – *sino-nasal outcome test.*

6.1.2.6 Riscos cardiovasculares de antibióticos macrolídeos

Em comum com vários outros grupos de medicamentos, os macrolídeos são conhecidos por prolongar o intervalo QT, aumentando potencialmente o risco de arritmia a curto prazo [36, 37]. Desde o estudo CLARICOR [38], existem vários outros explorando eventos cardiovasculares em associações entre macrolídeos, em particular a claritromicina, alguns dos quais encontraram riscos aumentados de eventos cardiovasculares até um ano após a exposição ao antibiótico [39-41]. Entretanto, não foi demonstrado em grandes estudos observacionais [42-46], embora alguns tenham encontrado evidências de aumento de risco a curto prazo [43-46]. Uma metanálise publicada por Wong et al. [47], demonstraram que o risco a curto prazo de resultados cardiovasculares associados a macrolídeos em estudos observacionais foi estimado em aumento de 1,79 de infarto do miocárdio por 1.000 pacientes (intervalo de confiança de 95% (IC): 0,88 a 3,20). Esse risco não foi observado nos ensaios clínicos randomizados, mas esses ensaios provavelmente foram insuficientes para detectar isso. Não foi observado risco cardiovascular a longo prazo (variando de 30 dias a três anos) associado a macrolídeos. Williamson et al. [46] em uma coorte observacional de 66.331 pacientes adultos com RSC que receberam 320.798 prescrições para um macrolídeo ou penicilina, compararam as prescrições. Os desfechos foram mortalidade para todos os casos, morte cardíaca, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, diagnóstico de doença vascular periférica e arritmia cardíaca. Foi observada uma tendência não estatisticamente significante em direção ao aumento do risco de infarto do miocárdio durante os primeiros 30 dias após a prescrição dos macrolídeos. Não foram observados riscos estatisticamente significantes a curto ou longo prazo para a prescrição de macrolídeos nem para a claritromicina em particular, em contraste com Svanstrom et al. [48]. As aparentes discrepâncias entre esse estudo e outros [38, 40, 41, 43, 48] pode ser porque esse tem investigado predominantemente associações em populações em geral com uma prevalência potencialmente maior de condições cardíacas pré-existentes e outras morbidades em contraste com uma população. De RSC. A claritromicina não deve ser administrada a pacientes com histórico de prolongamento do intervalo QT (prolongamento QT adquirido congênito ou documentado) ou arritmia cardíaca ventricular, incluindo hipocalemia (risco de prolongamento do tempo QT).

A administração concomitante de claritromicina e astemizol, cisaprida, pimozida e / ou terfenadina é contraindicada, podendo resultar em prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas, incluindo taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Além disso, a administração concomitante de claritromicina e ergotamina ou di-hidroergotamina é contraindicada, podendo resultar em toxicidade por ergotamina. A administração concomitante com ticagrelor ou ranolazina é contraindicada. Além disso, a claritromicina não deve ser usada concomitantemente com inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) que são extensivamente metabolizados pelo CYP3A4 (lovastatina ou sinvastatina), devido ao aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Tal como com outros inibidores fortes do CYP3A4, a claritromicina não deve ser utilizada em doentes usando colchicina. A claritromicina não deve ser usada em pacientes que sofrem de insuficiência hepática grave em combinação com insuficiência renal.

"Como sempre, uma história clínica e medicamentosa completa deve ser realizada para cobrir esses aspectos e possíveis interações medicamentosas"

6.1.2.7 Sumário

Os dois estudos controlados com placebo foram conduzidos com antibióticos macrolídeos. Um estudo [13] não encontrou melhora significativa em um grupo misto de pacientes (com e sem pólipos nasais). O outro estudo [14] encontrou melhora nos escores do SNOT-20, endoscopia nasal e tempo de trânsito da sacarina em pacientes com RSCNP tratados com macrólidos. Pacientes com baixa IgE foram notados como tendo uma melhora mais significativa com o tratamento com macrólidos. A metanálise não mostrou um efeito significativo dos macrólidos sobre o placebo para o escore de resposta e o escore SNOT. Enquanto ambos os estudos utilizaram macrólidos, eles usaram diferentes dosagens e horários que podem ter afetado os resultados. Esses dois estudos também não analisaram os mesmos subtipos de RSC. São necessários estudos maiores controlados por placebo, além de

Tabela 6.1.2.4. Antibióticos de longo prazo vs. fitoterápicos chineses para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenção	Desfechos	Resultados
Jiang[34]	ECR	83 (53 avaliados) RSCsPN	• Eritromicina 250mg 2x/dia por 8 semanas (n=26) • Ervas chinesas medicinais (n=27)	Avaliado em 8 semanas • Taiwan SNOT-20 • Endoscopia nasal • Swab nasal • Tempo de transporte de sacarina	• O tempo de transporte de sacarina melhorou significativamente mais no grupo chinês de fitoterápicos do que no grupo eritromicina. • Nenhuma diferença significativa entre o grupos para todas as outras medidas.

ECR – ensaio clinico randomizado RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; SNOT – sinonasal outcome test.

Tabela 6.1.2.5. Claritromicina de longo prazo vs. eritromicina para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenção	Desfechos	Resultados
Hashiba 1997[35]	Estudo cego	59 CRS	Claritromicina 400mg duas vezes por dia vs. eritromicina 600mg três vezes por dia durante 8-12 semanas	Eficácia avaliada (sintomas e sinais endoscópicos) após 2, 4, 8 e 12 semanas.	Claritromicina foi significativamente mais eficaz quando comparada à eritromicina

RSC, rinossinusite crônica.

mais estudos microbiológicos sobre a diferença subjacente no microbioma nasal de CRSwNP e CRSsNP e atualmente estão em andamento em vários países europeus[49]. Ambos os estudos que avaliaram a eficácia de antibióticos sobre corticosteroides tópicos usaram antibióticos macrólidos em uma população de pacientes com CRSwNP e CRSsNP[29, 30]. Na metanálise, antibióticos macrólidos não tiveram benefício significativo sobre os esteroides tópicos para os escores do SNOT. Estudos adicionais sobre subtipos individuais de SRC seriam úteis para determinar quais pacientes se beneficiariam de antibióticos a longo prazo e, mais especificamente, antibióticos macrólidos.

O grupo diretor do EPOS2020, devido à baixa qualidade das evidências, não tem certeza se o uso ou não, de antibióticos a longo prazo tem um impacto nos resultados dos pacientes adultos com RSC, particularmente à luz de potenciais aumento de riscos de eventos cardiovasculares. Há necessidade de ensaios maiores de alta qualidade que estão sendo realizados atualmente na Europa.

Ambos os estudos[31-33] comparando o tratamento com antibióticos a longo prazo versus o tratamento cirúrgico relataram melhora semelhante. No entanto, Peric et al. relataram intervenção pós-cirúrgica de controle do pólipo mais durável em pacientes que receberam antibióticos pré-operatórios de longo prazo. Dois relatos no mesmo estudo[32, 33] encontraram benefícios semelhantes com o uso de terapia com macrólidos a longo prazo, quando comparados ao tratamento cirúrgico.

Tratamentos medicinais alternativos têm sido usados rotineiramente na cultura oriental e estão sendo usados com mais frequência na cultura ocidental. Não houve diferença significativa em um pequeno estudo comparando a eritromicina contra a Fitoterapia Chinesa[34]. Existem indicações de que o uso de macrólidos apresenta riscos aumentados de eventos cardiovasculares até um ano após a exposição ao antibiótico, embora isso não tenha sido demonstrado em pacientes com RSC[46].

6.1.2.8 Conclusão

Um pequeno número de ensaios clínicos randomizados (placebo) avaliou o potencial de macrólidos a longo prazo no tratamento da RSC. Nenhuma diferença foi mostrada em relação ao placebo, nem diferenças em comparação com outros tratamentos eficazes comprovados, como corticosteroides nasais ou cirurgia. Há alguma indicação de que os macrolídeos podem ser mais eficazes em pacientes com baixa IgE. Foi demonstrado que os macrolídeos têm alguns efeitos colaterais potencialmente graves em doses normais e o risco desses efeitos colaterais e, especificamente, toxicidade cardíaca deve ser considerada ao considerar a prescrição desses medicamentos. O grupo diretor do EPOS2020, devido à baixa qualidade das evidências, considera incerto se o uso de antibióticos a longo prazo tem um impacto nos resultados dos pacientes em adultos com RSC, principalmente à luz dos riscos potencialmente aumentados de eventos cardiovasculares. Há necessidade de ensaios de alta de alta qualidade que estão sendo realizados atualmente na Europa.

6.1.3 Antibióticos tópicos

6.1 3.1 Resumo da evidência

A lógica do tratamento de pacientes com rinossinusite recalcitrante, difícil de tratar com antibióticos locais é o papel potencial do biofilme. Esses pacientes têm seios paranasais largos e abertos que são perfeitamente acessíveis para tratamento local, mas apesar da lavagem com soro fisiológico, tratamento com corticosteroides anti-inflamatórios e / ou antibióticos sistêmicos, a mucosa sinusal permanece inflamada. Frequentemente, *Staphylococcus aureus* ou *Pseudomonas aeruginosa* (formadores de biofilme) são cultivados nos seios paranasais[50], mas estudos mais recentes de microbiomas moleculares apontam para vários outros microrganismos possivelmente envolvidos[51]. Estudos dependentes da cultura precisam ser cuidadosamente interpretados, uma vez que microrganismos como S. aureus e P. aeruginosa podem facilmente predominar na cultura em placas[52].

Nesta revisão sistemática, identificamos sete estudos randomizados[53-59] com antibióticos tópicos em RSC de difícil tratamento, dos quais quatro eram estudos controlados por placebo (ou solução salina) [53, 55, 56, 59] (Tabela 6.1. 3.1.) O desenho e os parâmetros de resultados dos estudos foram muito diferentes para permitir a

Tabela 6.1.3.1. Antibiótico tópico para o tratamento de pacientes com RSC de difícil tratamento.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Sykes 1986[53]	ECR	RSCsPN definida como rinorréia crônica mucopurulenta (50), bloqueio nasal (28/50) e/ou dor facial (15/50), anormalidades no RX de Seios da Face (25/50), anormalidades na nasoendoscopia (28/50)	• Dexametasona-tramazolina-neomicina spray nasal: 1 aplicação em cada narina 4 x ao dia por 2 semanas (n=20) • Dexametasona-tramazolina spray nasal: 1 aplicação em cada narina 4 x ao dia por 2 semanas (n=20) • Placebo spray nasal: 1 aplicação em cada narina 4 x ao dia por 2 semanas (n=20)	• Cartão de sintomas diários • RX de Seios da Face • Clearence mucociliar nasal medida pelo método da sacarina modificado • Resistência das vias aéreas nasais medida pela rinomanometria anterior	• Nenhum impacto significativo nos sintomas, no RX de Seios da Face, no Clearence Mucociliar
Desrosiers 2001[55]	ECR	20 pacientes com RS refratária que falhou aos tratamento medicamentoso e cirúrgico máximo sem imunodeficiência	• 3 vezes ao dia aplicações de 4 mL de uma solução de tobramicina (20mg/mL) como um curso de 4 semanas de partículas-grandes nebulizada em aerossol(n=10). • 3 vezes ao dia aplicações de 4 mL de uma solução salina como um curso de 4 semanas de partículas-grandes nebulizada em aerossol(n=10).	• Sintomas de dor, congestão, gotejamento pós-nasal (EVA) 0,2,4 e 8 semanas e após o tratamento • Qualidade de vida (RQLQ) • Edema de mucosa e secreção avaliada por Endoscopia 0, 2, 4 e 8 semanas após o início do tratamento	• Nenhum benefício pela adição de tobramicina nos sintomas, qualidade de vida e/ou edema mucoso ou secreção.
Videler 2008[56]	ECR Estudo cross-over	14 pacientes com RSCsPN recalcitrante [sintomatologia e cultura nasal positiva para S. aureus retornou, após 2 tentativas prévias para tratar a doença com antibióticos apropriados (pelo menos 2 semanas) e irrigação se solução salina nasal.]	• 8 mL de solução bacitracina/colimicina (830/640 µg/mL) 2x ao dia por 8 semanas (n=14) • 8 mL de solução placebo 2x ao dia por 8 semanas (n=14)	• Gravidade dos sintomas (rinorréia, gotejamento pós-nasal, dor facial, alteração no olfato, dor nasal, epistaxe, febre, astenia (EVA) • Score de sintomas doença-específico • Questionário SF-36 • Achados nasais endoscópicos	• Nenhuma diferença na gravidade dos sintomas (EVA), Score de sintomas doença-específico, SF-36 ou achados nasais endoscópicos
Jervis Bardy 2012[57]	ECR	25 Pacientes RSCcPN S. aureus positivo mas nenhuma polipose franca no momento do estudo com sintomas e sinais de RSC presente mesmo após CENS	• 125 mg mupirocina em 200 mL de solução salina + 3dd placebo por 28 dias (n=9) • 200 ml salina e 3dd 625 Amoxicilina Clavulanato (n=13) por 28 dias	• Mudança no SNOT-20 inicial (28 dias) • Mudança na bateria EVA inicial (soma de 5 pontuações indivíduais mais uma pontuação geral de sintomas, 0-60) (28 dias) • Mudança na endoscopia do Lund-Kennedy inicial (28 dias) • Cultura bacteriana aos 28 dias.	• Mudança no SNOT-20 inicial quase significativa (0.06) • Mudança na bateria EVA inicial não significativa. • Endoscopia Lund- Kennedy significativamente melhor no grupo tratado -4.0 (-7.0 a -1.3) que a Amoxicilina-Clavulanato 3.0 (-1.0 a 4.0) • Erradicação bacteriana significativamente melhor

Tabela 6.1.3.1. Antibiótico tópico para o tratamento de pacientes com RSC de difícil tratamento (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Shikani 2013[58]	ECR	35 pacientes adultos com RSC refratária (RSCcPN e RSCsPN) e submetidos previamente à CENS	• Grupo de tratamento tópico (13 RSCcPN, 12 RSCsPN) nebulização de antibióticos direcionado por cultura auto-administrado diariamente (tobramicina, vancomicina, mupirocina e levofloxacina) e da mometasona usando uma nebulizador comercial por 6 semanas. (n=25, 13 RSCcPN, 12 RSCsPN) • Grupo de regime do oral, consistindo de antibiótico oral direcionado por cultura e mometasona nasal em spray por 6 semanas (n=10, (5 RSCcPN, 5 RSCsPN)	• Score de sintomas de Lund-Kennedy • Score endoscópico de Lund-Kennedy • Resposta histológica ao tratamento.	• Nenhuma comparação é realizada entre os grupos de tratamento, mas no RSCcPN parece não haver diferença entre os tratamentos. No tratamento tópico da RSCcPN, reduziu-se significativamente • O escore de sintomas de LK, as aparências endoscópicas de LK e o tratamento oral não • A melhoria no escore histológico (inflamação, edema, atenuação epitelial, hiperplasia epitelial, metaplasia escamosa, fibrose e hiperplasia das células caliciformes) foi significativa para o grupo RSCcPN tratado com terapia tópica, mas não para RSCsPN • Não foi feita comparação entre os grupos de tratamento
Bonfils 2015(59)	ECR	72 adultos com RSCcPN pós-cirurgia (55 avaliados)	• Solução de 150 mg de tobramicina para inalação por nebulização em dose única de 3 ml (150 mg / 3 ml) administrada pelo nebulizador Easynose®mesh (n = 32 avaliado) duas vezes ao dia por 7 dias • Mesmo tratamento com 3 ml de solução salina (n = 23 avaliado)	• Erradicação bacteriológica • Congestão, rinorréia anterior ou posterior, espirros, dor ou comprometimento do olfato (EVA) • Retirada antecipada • Efeitos adversos	• Erradicação bacteriológica significativamente melhor com tratamento ativo • Nenhum impacto significativo nos sintomas

RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECR, estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo; LK, Lund-Kennedy; EVA, escala visual analógica; Forma abreviada 36; SNOT, Teste de Resultado Sino-nasal.

metanálise. Os quatro estudos controlados por placebo (n = 141) não mostraram melhora significativa nos sintomas usando antibióticos tópicos (nebulização ou spray) em comparação com o tratamento sem antibióticos [53, 55, 56, 59]. Sykes et al. compararam dexametasona, neomicina e tramazolina com dexametasona sem neomicina e um grupo placebo em 50 pacientes com RSCsPN apenas com veículo e mostraram efeito significativo da dexametasona / tramazolina em comparação com placebo, mas sem efeito adicional da neomicina [53].

Desrosiers et al. investigaram 20 pacientes com RSC recalcitrantes (RSCcPN e RSCsPN) em um estudo randomizado, duplo-cego, de solução salina de tobramicina ou solução salina com quinino como controle, administrados três vezes ao dia por meio de um nebulizador por quatro semanas, seguido de uma observação de quatro semanas por dia. Ambos os grupos de pacientes apresentaram melhora nos sinais e sintomas, mas a adição de tobramicina não trouxe benefícios [55]. O quinino mascarador de amargo usado para o placebo neste estudo agora está sendo usado terapeuticamente para estimular os receptores gustativos e potencialmente eliminar bactérias gram-negativas [60].

Videler et al. investigaram o efeito da irrigação nasal com bacitracina / colimicina ou placebo após duas semanas de levofloxacina 500 mg duas vezes ao dia por duas semanas em um estudo randomizado, duplo-cego e cruzado em 14 pacientes com RSC recalcitrante, apesar da cirurgia com cultura positiva para S. aureus. Ambos os grupos melhoraram e não houve diferença no SF-36 e na aparência endoscópica [56].

Bonfils et al. mostraram em 59 pacientes com RSCcPN com sintomas após cirurgia que inalação por nebulização de uma solução de 150 mg de tobramicina duas vezes ao dia por sete dias erradicou bactérias com base na cultura pós-tratamento significantemente melhor que o placebo. A análise bacteriológica foi realizada no dia 0 e no dia 10, seguindo Day et al. [61] estudando a presença de cepas patogênicas na cultura e sua suscetibilidade a antibióticos, com análise citológica da presença e concentração de leucócitos (D0 e D10). Os isolados bacterianos pré-tratamento e dia 10 pós-tratamento foram comparados. A presença de leucócitos e sensibilidades a antimicrobianos também foram avaliadas. No entanto, não houve impacto significante nos sintomas [59].

Dos ensaios clínicos randomizados não controlados por placebo, Jervis Bardy et al. [57] avaliaram o efeito de 125 mg de mupirocina em 200 ml de mistura de sais tamponados (grupo MUP) + 3dd placebo por 28 dias (n = 9) com Augmentin 200 ml de mistura de sais tamponados e 3dd 625 Augmentin (n = 13) por 28 dias em 25 pacientes com RSCcPN, mas sem pólipos no momento do julgamento, com sinais e sintomas contínuos de RSC, apesar da cirurgia endoscópica sinusal completa (ESS). O tratamento com MUP erradicou S. aureus significantemente mais efetivamente do que Augmentin em um mês e cinco pacientes permaneceram com S. aureus negativo por um período de dois meses após o tratamento, com base em culturas de swabs no meato médio. A mudança na pontuação endoscópica de Lund-Kennedy (LK) da linha de base foi significativamente melhor no grupo tratado com MUP -4,0 [-7,0

a -1,3] vs. Augmentin 3,0 [-1,0 a 4,0]. A mudança de baseline nos escores do SNOT-20 aproximou-se da significância (MUP -7,0 [-10,0 a -1,0] vs. Augmentin -1,0 [-4,5 a 3,0], P 0, 06), enquanto os escores da EVA não foram significantemente diferentes.

Por fim, Shikani 2013 [58] realizou um estudo randomizado em 35 pacientes com rinossinusite crônica refratária (RSCcPN e RSCsPN) submetidos a cirurgia endoscópica prévia dos seios paranasais. Vinte e cinco pacientes (13 com PN e 12 sem PN) diariamente usavam uma nebulização tópica de antibióticos direcionados por cultura (tobramicina, vancomicina, mupirocina e levofloxacina) e mometasona usando um nebulizador comercial por seis semanas. O grupo controle de 10 pacientes (cinco com e 5 sem PN) recebeu antibióticos orais direcionados por cultura e spray de mometasona comercialmente disponível por seis semanas. Não foram feitas comparações entre os grupos de tratamento, mas no grupo RSCsPN parece que não houve diferença entre os tratamentos; no grupo RSCcPN o tópico reduziu significantemente o escore de sintomas de LK e a aparência endoscópica de LK, enquanto o tratamento oral não. A melhora no escore histológico (inflamação, edema, atenuação epitelial, hiperplasia epitelial, metaplasia escamosa, fibrose e hiperplasia das células caliciformes) foi significante para o grupo RSCcPN tratado com terapia tópica, mas não para o grupo RSCsPN. Nenhuma comparação entre os grupos de tratamento foi feita.

A terapia antibacteriana tópica não parece ser mais eficaz que o placebo na melhoria dos sintomas em pacientes com RSC. No entanto, pode dar uma melhora clinicamente não relevante nos sintomas, no escore endoscópico LK e SNOT-22 em comparação aos antibióticos orais.

6.1.3.2 Conclusão

Existem seis ensaios clínicos randomizados que avaliam a eficácia da terapia antibacteriana tópica na RSC recalcitrante. Os quatro estudos controlados com placebo (n = 141, 3 em RSCsPN, 1 em RSCcPN) não mostraram melhora significante nos sintomas em comparação ao tratamento sem antibióticos [53, 55, 56, 59].

A irrigação em alto volume com mupirocina parece capaz de erradicar o S. aureus significantemente melhor que Augmentin oral e o escore de endoscopia oral de LK e o SNOT-22 mostrou melhora (quase) significante em comparação com Augmentin[57]. Além disso, a nebulização tópica de antibióticos direcionados por cultura pareceu ser mais eficaz que o tratamento oral, especialmente em pacientes com RSCcPN [58]. Os dois últimos estudos carecem de um grupo placebo e têm outras questões metodológicas, reduzindo a certeza dos achados.

A terapia antibacteriana tópica não parece ser mais eficaz que o placebo na melhora dos sintomas em pacientes com RSC. No entanto, pode dar uma melhora clinicamente não relevante nos sintomas, escore endoscópico de LK e SNOT-22 em comparação aos antibióticos orais.

Para o grupo diretor do EPOS2020, devido à qualidade muito baixa das evidências, é incerto se o uso de uma terapia antibacteriana tópica tem ou não um impacto nos resultados dos pacientes adultos com RSC em comparação com o placebo.

6.1.4 Antibióticos intravenosos

Não há estudos randomizados avaliando a eficácia de antibióticos intravenosos (IV) na RSC.

Há uma série de casos não controlados de 45 pacientes que relatam uma melhora significante nos sintomas em pacientes que receberam antibióticos intravenosos em casa quando o tratamento com antibióticos orais anteriores e / ou a cirurgia falharam [62].

6.1.4.1 Conclusões

Devido à qualidade muito baixa das evidências, é incerto se o uso de antibióticos intravenosos tem ou não impacto nos resultados dos pacientes em adultos com rinossinusite crônica em comparação com o placebo.

6.1.5 Corticosteroides nasais

6.1.5.1 Resumo da evidência

Nesta análise, são incluídos ensaios DCPC após o ano de 1990, avaliando os efeitos dos corticosteroides nasais em pacientes com rinossinusite crônica, com e sem pólipos. Os critérios de diagnóstico para RSC atendiam aos critérios atuais da EPOS para rinossinusite crônica [63]. Foram excluídos pacientes com rinossinusite fúngica alérgica, fibrose cística, imunodeficiência, discinesia ciliar primária, bolas fúngicas, granulomatose com poliangiite. Corticosteroides administrados no nariz e seios paranasais por qualquer tipo de aplicação geralmente disponíveis na prática clínica foram incluídos. Ensaios de administração de corticosteroides por cateter [64, 65] e injeção de pólipo [66] foram excluídos. Os resultados analisados foram sintomas, qualidade de vida, tamanho do pólipo na endoscopia, recorrência do pólipo e eventos adversos. Dos 42 estudos incluídos nesta revisão (43 artigos), 40 estudos eram ensaios controlados por placebo que avaliaram os efeitos dos corticosteroides nasais (Tabela 6.1.5.1.). Quatro estudos compararam diferentes métodos de administração de corticosteroides nasais (Tabela 6.1.5.2.) [67-70]. Um artigo[71] incluiu dados de um artigo publicado anteriormente [72] para re-análise. Trinta e dois estudos avaliaram pacientes com RSCcPN, cinco estudaram pacientes com RSCsPN e os outros cinco estudaram uma população mista. Em 24 ensaios, a maioria dos pacientes realizou cirurgia sinusal prévia e em 14 ensaios, a maioria não realizou cirurgia. O status da cirurgia sinusal dos pacientes não foi mencionado em quatro ensaios. Uma variedade de corticosteroides nasais foi usada, como triancinolona, furoato de mometasona, hidrocortisona, budesonida, fluticasona e dexametasona. Os corticosteroides foram administrados com spray nasal em 26 ensaios, gotas nasais em sete ensaios, nebulizador em dois ensaios, aerossol em três ensaios, irrigação nasal em quatro ensaios e turbo inalador em dois ensaios. Quatro ensaios utilizaram um dispositivo de expiração bidirecional que gerou fluxo de ar no nariz depois que os pacientes sopraram pelo dispositivo. Em 13 ensaios, os corticosteroides foram administrados no pós-operatório. A cirurgia endoscópica dos seios paranasais não foi realizada em 29 ensaios.

6.1.5.2 Impacto dos corticosteroides nasais na qualidade de vida (QV) em pacientes com RSC

Haviam doze estudos avaliando a qualidade de vida (QV)[73-80] [67, 81] [82, 83]. Dos 12 estudos, 10 avaliaram qualidade de vida específica da doença [73-75, 78-80] [67, 81] [82, 83] e dois estudos avaliaram a qualidade relacionada com a saúde geral de vida[76, 77]. Os questionários

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Leopold 2019[73]	ECR	323 RSCcPN, 27% cirurgia sinusal prévia	• FP usando sistema de distribuição exalado 93µg 12/12h. por 16 semanas (n = 81) • FP usando sistema de distribuição exalado 186µg 12/12h por 16 semanas (n = 80) • FP sistema de distribuição exalado 372µg 12/12h por 16 semanas (n = 82) • Placebo por 16 semanas (n = 80)	• Qualidade de vida doença-específica (SNOT-22) às 16 e 24 semanas • Proporção de respondedores às 16 semanas • Melhora no escore de sintomas (0-3, 4 sintomas) às 4 semanas. • Redução no escore de pólipos (0-3, 4 sintomas) às 4, 8, 12 e 16 semanas. • Eventos adversos (EA)	• Às 16 semanas, um número maior de participantes com redução do escore de pólipos e sintomas favoreceu significativamente o FP versus o placebo • SNOT-22, sintomas, grau de pólipos melhoraram significativamente em cada grupo de FP nas semanas 8, 12, 16 • Não houve diferenças entre os grupos ativo / placebo na pressão intra-ocular e catarata • EAs graves foram relatados em 1 paciente recebendo placebo (meningite e sinusite) e 1 paciente recebendo 372 mcg de FP (VPPBI) • Eventos adversos locais foram mais comuns no FP (epistaxe e úlcera septal nasal)
Kobayashi 2018[74]	ECR	RSCcPN, CENS prévia em 35%	• Inalador de dose-medida de dipropionato de beclometasona(DB), inalação pela boca seguida de expiração pelo nariz por 4 semanas (n = 11) • Placebo por 4 semanas (n = 12)	• Qualidade de vida específica da doença (SNOT-22) em 4 semanas • Proporção de respondedores em 4 semanas • Redução do escore do pólipo (0-4) em 4 semanas	• Em 4 sem, um número maior de respondedores na redução do escore do pólipo favoreceu significativamente o dipropionato de beclometasona versus o placebo • Em 4 sem, o SNOT-22 melhorou significativamente no grupo de DB • Em 4 semanas, o DB reduziu significativamente o tamanho do pólipo
Tait 2018[81]	ECR	74 RSC (25% RSCcPN), 28% CENS prévia (61 analisadas)	• Irrigação com budesonida 1000µg uma vez ao dia. em frasco de 240 ml por 4 semanas (n = 29) • Irrigação salina com placebo (lactose) por 4 semanas (n = 32)	• Qualidade de vida (SNOT-22 em 4 semanas) • Sintomas (escala Likert de melhora 1-7, escala em 4 semanas) • Escore de endoscopia (LKES (0-20) em 4 semanas) • Evento adverso	• As pontuações do SNOT-22 em 4 semanas não foram diferentes entre os 2 grupos • Os sintomas às 4 semanas não foram diferentes • A alteração do LKES às 4 semanas não foi diferente. Não houve eventos adversos relacionados.
Venkatesan 2016[107]	ECR	22 RSCcPN, sem CENS	• Spray nasal de furoato de fluticasona 110µg o.k. por 12 semanas (em = 18) • Spray nasal placebo por 12 semanas (n = 2)	• Escore de sintomas (0-3, 5 sintomas) melhora em 12 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 12 semanas	• Em 12 semanas, a melhora do tratamento com corticosteróide em relação ao placebo nos escores de sintomas e no escore do pólipo não foi significativa
Zhou 2016[106]	ECR	748 RSCcPN, CENS prévia em 24%	• MFNS 200µg 12 / 12h por 16 semanas (n = 375) • Spray de placebo por 16 semanas (n = 373)	• Proporção de respondedores com 16 semanas • Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 4 sintomas) às 4, 8, 12, 16 semanas • Redução do escore de pólipos (0-3) em 4, 8, 12, 16 semanas	• Com 16 semanas, um número maior de respondedores foi significativo para MFNS em comparação com placebo • MFNS foi significativamente eficaz na melhora dos sintomas em relação ao placebo. Obstrução nasal, rinorreia anterior, melhora do olfato foram significativas em 4, 8, 12, 16 sem, e para o gotejamento pós-nasal às 8, 12 semanas. • A mudança da linha de base na pontuação total do tamanho do pólipo foi significativamente maior para MFNS vs. placebo em 4, 8, 12, 16 semanas
Dixon 2015(75)	DBPCRCT	388 RSCcPN (237 adultos e 151 crianças) sem CENS	• MFNS 200µg / dia por 24 semanas (n = 189) • Placebo por 24 semanas (n = 199)	• Qualidade de vida específica da doença (SNOT-22) em 24 semanas • Melhoria na pontuação dos sintomas (1-60) em 24 semanas	• Em 24 semanas, não houve diferença entre corticosteróide e placebo no SNOT-22 • Com 24 semanas, não houve diferença entre os grupos na melhora dos sintomas

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Wang 2015[85]	ECR	57 RSCcPN, sem CENS	• Budesonida 1000µg 12 / 12h nebulização transnasal por 14 dias (n = 29) • Nebulização por placebo por 14 dias (n = 28)	• Melhoria dos sintomas (4 sintomas) em 2 semanas • Redução na pontuação do pólipo (0-3) em 2 semanas • Eventos adversos	• Em 2 sem., a nebulização transnasal de budesonida melhorou significativamente os sintomas nasais totais e 4 sintomas individuais • Em 2 sem., a nebulização transnasal de budesonida reduziu significativamente o tamanho do pólipo comparado ao placebo • Os níveis plasmáticos matinais de cortisol não mostraram diferença significativa entre o tratamento inicial e o final do tratamento. Não houve sintoma de supressão adrenal em nenhum dos participantes. • Não relataram eventos adversos graves
Rawal 2015[82]	ECR	50 RSCcPN pós-operatória (42 analisados)	• Irrigação com budesonida 500µg em frasco de 240ml, 60ml / narina 12/12h por 24 sem (n = 24) • Irrigação com solução salina sozinha por 24 sem.(n = 18)	• Qualidade de vida (SNOT-22 (0-110), RSOM-31 (0- 155), RSDI (0-120) em 2 semanas, 3, 6 meses)	• As pontuações SNOT-22, RSOM31 e RSDI não foram diferentes entre os dois braços nos três momentos (2 semanas, 3, 6 meses).
Nordin 2013[76]	ECR	60 RSCcPN, pós-operatório	• FPND perioperatório 400µg 12 / 12h por 14 semanas (n = 26) • placebo perioperatório 12 / 12h. por 14 semanas (n = 34)	• Qualidade de vida global, usando o Programa Geral de Bem-Estar (0-110, 14 perguntas com escala de 6 pontos e 4 perguntas com escala de 11 pontos) nas semanas 4 e 5	• Em 5 semanas, ambos os grupos aumentaram o escore geral de qualidade de vida de maneira semelhante, sem diferença
Vento 2012[105]	ECR	RSCcPN, pós-operatório	• Aerossol nasal de triancinolona acetonida no pós-operatório 220µg / dia como 2 atuações de 55µg, cada uma por 9 meses (n = 30) • Spray placebo pós-operatório por 9 meses (n = 30)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 10 sintomas) no mês 3, 6, 9 • Redução na pontuação do pólipo (0-3) no mês 3, 6, 9 • Recorrência do pólipo aos 9 meses • Eventos adversos	• Não houve diferença na melhora dos sintomas • Aos 3 meses, o acetonido de triancinolona reduziu o tamanho do pólipo e impediu o crescimento de pólipos nasais significativamente em pacientes tolerantes ao ácido acetilsalicílico, mas não foi significativo aos 6 e 9 meses. Não foi significativo em pacientes intolerantes ao ácido acetilsalicílico • Não foram relatados eventos adversos graves. Não houve diferença no sangue nas secreções nasais.
Mosges 2011[90]	ECR	59 RSCcPN, sem CENS	• MFNS 200µg 12 / 12h por 16 semanas (n = 29) • placebo por 16 semanas (n = 30	• Proporção de respondedores com 16 sem. • Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 5 sintomas) nas sem. 1, 4, 8, 12, 16 • Escore de endoscopia LK sem. 1, 4, 8, 12, 16 • Eventos adversos	• 16 sem., maior número de respondedores favoreceu significativamente a MFNS do que o placebo • 16 sem., a pontuação dos sintomas foi significativamente melhorada pelo MF • Às 16 semanas, o escore de endoscopia LK mostrou uma diferença significativa entre o grupo MFNS e o grupo placebo • Não relataram eventos adversos graves. Sem diferença entre grupos queixas inespecíficas
Rotenberg 2011[83]	ECR	64 RSCcPN (N-ERD) pós-operatório (60 analisados)	• Irrigação com budesonida 60ml / narina 500µg 12 / 12h. (total de 1000µg) por 52 semanas (n = 20) • Irrigação com solução salina 60ml / narina e spray de budesonida 64µg / narina 12 / 12h (total 256µg) por 52 semanas (n = 19) • Irrigação com solução salina sozinha por 52 semanas (n = 21)	• Qualidade de vida (SNOT-21 (0-105) aos 6,12 meses) • Escore de endoscopia (LKES (0-12) aos 6,12 meses) • Escore CT (escore LM (0-24) aos 6,12 meses) • Eventos oculares (PIO aos 6,12 meses) • Eixo HPA (ACTH (normal / anormal) aos 6,12 meses)	• Os resultados do SNOT-21, LKES e LM de ambos os grupos de intervenção não foram diferentes do grupo placebo nos períodos de 6 e 12 meses (nível significativo foi definido em p <0,0167) • O nível de PIO e ACTH não foram alterados nos períodos de tempo de 6 e 12 meses

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Hansen 2010[78]	ECR	20 RSCsPN, todos CENS prévia	• FPNS 400µg 12 / 12h usando um dispositivo de administração de expiração bidirecional por 12 semanas (n = 10) • Placebo 12 / 12h usando um dispositivo de administração de expiração bidirecional por 12 semanas (n = 10)	• Proporção de respondedores em 12 semanas • Melhoria dos sintomas em 4, 8, 12 semanas • Qualidade de vida específica da doença (RSOM-31) em 4, 8, 12 semanas • Escore de endoscopia LK em 4, 8, 12 semanas	• Em 12 sem, um número significativamente maior de respondentes relatou melhora dos sintomas no grupo FP do que no grupo placebo. • A pontuação combinada dos sintomas foi significativamente melhorada pelo FP em comparação ao placebo em 8, 12 semanas • O escore geral do RSOM-31 e a subescala nasal não foram diferentes em 12 sem., mas a subescala nasal significativamente melhorou com o FP em comparação com o placebo com 4, 8 semanas • O escore da endoscopia mostrou melhora significativa do FP no edema em 4, 8, 12 sem. Não houve diferença p/ secreção nasal.
Olsson 2010[77]	ECR	68 RSCcPN, pós-operatório	• FPND perioperatório 400µg duas vezes ao dia. por 10 semanas (n = 30) • placebo perioperatório 12 / 12h por 10 semanas (n = 38)	• Qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36, 0-100,8 domínios de saúde) 5 semanas após a CENS	• 5 semanas após a ESSl, nenhum efeito no SF36 total, mas melhora significativa no grupo FPND do resumo do componente mental e em três domínios (função física, vitalidade, funcionamento social).
Ehnhage 2009[95]	ECR	68 RSCcPN, pós-operatório	• FPND perioperatório 400µg 12 / 12h por 10 semanas (n = 100) • placebo perioperatório 12 / 12h por 10 semanas (n = 47)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (3 sintomas, cada pontuação de 0 a 3) em 10, 17 semanas • Redução do escore do pólipo nasal (0-3) em 4, 6, 10, 17 semanas • Eventos adversos	• Não houve diferença entre FP e placebo na melhora dos sintomas e redução do escore do pólipo nasal em 10 e 17 semanas • Não há diferença nos eventos adversos
Jankowski 2009[99]	ECR	245 RSCcPN, sem CENS	Spray nasal de dipropionato de fluuticasona 200µg 12 / 12h por 8 meses (n = 81) • Spray nasal FP 200µg 12 / 12h por 1 mês, seguido por FP NS 200µg diariamente por 7 meses (n = 83) • Spray de placebo por 2 meses, seguido de FP NS 200µg 12 / 12h por 6 meses (n = 81)	• Escore de sintomas (0-3, 3 sintomas), melhora do VAS em 4 semanas • Redução na pontuação do pólipo (0-3) em 4 semanas	Às 4 semanas, o FPNS 400 µg / dia foi significativamente mais eficaz que o placebo • na redução da intensidade de três sintomas • redução de pólipo
Jorissen 2009[93]	ECR	91 RSC (45% RSCcCP), pós-operatório	• Spray nasal de furoato de mometasona no pós-operatório 200µg 12 / 12h por 6 meses (n = 46) • Placebo pós-operatório 12 / 12h por 6 meses (n = 45)	• Escore de sintomas (4 sintomas e desconforto geral, 0-10 EVA) melhora nos meses 1, 2, 4, 6 • Escore de endoscopia (0-2, 8 características) nos dias 7, 14 e meses 1, 2, 4, 6 • Eventos adversos	• Aos 6 meses, não houve diferença entre MF e placebo nos sintomas • Aos 6 meses, os escores da endoscopia foram reduzidos nos dois grupos sem diferença • Eventos adversos graves foram raros sem diferença entre MFNS e placebo
Stjarne 2009[114]	ECR	162 RSCcNP pós-operatório	• Spray nasal pós-operatório de furoato de mometasona200µg 1x ao dia por 8 semanas (n = 80) • Placebo no pós-operatório por 8 semanas (n = 82	• Momento de recidiva por recorrência do pólipo em 24 semanas • Eventos adversos	• Com 24 semanas de acompanhamento, o uso pós-operatório de furoato de mometasona, 200 µg 1x ao dia, proporcionou um tempo estatisticamente significativo para recidiva com pólipos nasais do que com placebo • A frequência de EAs com mometasona e placebo foi comparável.

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Vlckova 2009[72] Djupesland 2010[71]	ECR	109 RSCcPN (65% CENS prévia)	• FP 400µg 12 / 12h usando um dispositivo de administração de expiração bidirecional por 12 semanas (n = 54) • Placebo 12 / 12h por 12 semanas (n = 55)	• Proporção de respondedores em 4, 8, 12 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 4, 8, 12 semanas • Eventos adversos	• Em 4, 8, 12 semanas, um número maior de respondedores foi significativo para o FP comparado ao placebo. • Em 4, 8, 12 semanas, foi observada uma redução significativamente maior no escore do pólipo para o FP • Não foram relatados eventos adversos graves. Epistaxe ocorreu em 11% dos indivíduos tratados com FP e nenhum no grupo placebo. As concentrações plasmáticas matinais de cortisol não foram alteradas.
Stjarne 2006a[104]	ECR	274 RSCcPN, estado de CENS não mencionado	• MFNS 200µg 1x / dia por 16 semanas (n = 94) • MFNS 200µg 2x / dia por 16 semanas (n = 93) • Placebo por 16 semanas (n = 87)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 4 sintomas) nos meses 1, 2, 3, 4 • Redução na pontuação do pólipo (0-3) nos meses 1, 2, 3, 4 • Eventos adversos	• Aos 4 meses, ambos 1x / dia. e doses 2x / dia de MF melhoraram significativamente no escore de obstrução nasal e rinorreia anterior em comparação ao placebo. Após 4 sem, apenas a dose de 12 / 12h melhorou significativamente o gotejamento pós-nasal. • Aos 4 meses, MF produziu significativamente maiores reduções no grau de pólipo bilateral do que o placebo • Maioria dos EA foi de gravidade leve ou moderada, s/ diferença entre os 3 grupos.
Stjarne 2006b[80]	ECR	298 RSCcNP (26% CENS prévia)	• MFNS 200µg 1x / dia por 16 semanas (n = 153) • Placebo por 16 semanas (n = 145)	• Proporção de respondedores com 16 semanas • Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 3 sintomas) às 12, 16 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 12, 16 semanas • Qualidade de vida (4 itens, 1-3 para 2 itens e 0-3 para 2 itens) às 12, 16 semanas • Eventos adversos	• Com 16 sem, uma proporção maior de grupo tratado com MFNS que o grupo placebo experimentou uma melhora significativa em três sintomas de obstrução nasal, rinorreia e olfato • Com 16 semanas, a redução do tamanho do pólipo favoreceu signific. o MFNS. • Com 16 semanas, o MFNS melhorou significativamente a qualidade de vida na respiração nasal, atividades diárias, distúrbios do sono. Não foi significativo para paladar e olfato. • A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada, sem diferença entre os grupos.
Aukema 2005[110]	ECR	54 RSCcPN, (83% CENS prévia)	• FPND 400µg / dia por 12 semanas (n = 27) • Gotas nasais do placebo por 12 semanas (n = 27)	• Proporção de respondedores em 12 sem • Escore de sintomas (EVA 0-10) em 2, 6, 12 semanas • Volume de pólipo estimado por endoscopia usando EVA em 2, 6, 12 sem.	• Em 12 sem, número de respondedores que não necessitaram de cirurgia foi signific. maior com FPNS versus placebo • Escores de bloqueio nasal foram significativamente mais baixos com FPNS em 6, 12 semanas • O volume de pólipo foi significativamente reduzido no grupo FPNS em 12 semanas
Rowe-Jones 2005[92]	ECR	109 RSC (71% de RSCcPN), pós-operatório	• FPNS pós-operatório 200µg 12 / 12h por 6 semanas (n = 55) • Spray placebo pós-operatório por 6 semanas (n = 54)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (EVA, 6 sintomas) na semana 6 e no ano 1, 2, 3, 4, 5 • Redução do escore de pólipo (0-2) na semana 6 e no ano 1, 2, 3, 4, 5 • Escore de endoscopia LK na semana 6 e no ano 1, 2, 3, 4, 5	• Aos 5 anos, o VAS de 'Como você se sente em geral' favoreceu significativamente o FPNS, mas o VAS total não foi diferente. • Em 1 ano, a melhora na pontuação do pólipo foi significativamente melhor pelo FPNS, mas não foi diferente em 5 anos • Não houve diferença no edema da endoscopia e no escore de alta aos 1 e 5 anos.
Small 2005[103]	ECR	354 RSCcPN, estado da CENSl não mencionado	• MFNS 200µg 1x / dia por 16 semanas (n = 115) • MFNS 200µg 2x / dia por 16 semanas (n = 122) • Placebo por 16 semanas (n = 117)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 4 sintomas) no dia 8 e nos meses 1, 2, 3, 4 • Redução na pontuação do pólipo (0-3) no dia 8 e nos meses 1, 2, 3, 4 • Eventos adversos	• Nos meses de 1 a 4, MF melhorou signific. obstrução nasal, perda de olfato, rinorreia anterior e gotejamento pós-nasal • Aos 4 meses, a melhoria no grau do pólipo foi significativamente melhor pelo MF • A maioria dos eventos adversos foi de gravidade leve ou moderada, sem diferença entre grupos. O cortisol livre na urina de 24 horas não foi diferente entre os grupos

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Dijkstra 2004[111]	ECR	162 RSC (42% RSCcPN) pós-operatório	• FPNS pós-operatório 400µg 12 / 12h por 1 ano (n = 53) • FPNS pós-operatório 800µg 12 / 12h por 1 ano (n = 53) • Placebo pós-operatório 12 / 12h por 1 ano (n = 56)	• Número de pacientes com recorrência de 1 ano • Eventos adversos	• Não há diferença na porcentagem de recorrência da doença entre os grupos • A incidência de epistaxe foi semelhante entre FP ANS e placebo
Lund 2004[112]	ECR	167 RSCsPN, sem CENS	• Spray nasal de budesonida 128µg 12 / 12h por 20 semanas (n = 81) • Placebo por 20 semanas (n = 86)	• Proporção de respondedores em 20 semanas • Qualidade de vida específica da doença (CSS) em 20 semanas • Escore de sintomas (0-3, 4 sintomas) melhora em 20 semanas • Eventos adversos	• Em 20 sem, um número maior de respondedores favoreceu signific. a budesonida em relação ao placebo • Em 20 semanas, o CSS não era diferente entre os grupos • Em 20 semanas, o BUD melhorou significativamente a pontuação combinada dos sintomas em comparação com o placebo. • Não foram relatados eventos adversos graves. Efeitos menores não foram diferentes entre os grupos.
Gulati 2001[859]	ECR	63 RSCcPN, pós-operatório	• Pulverizadores nasais pós-operatórios de budesonida 400µg / dia por 12 sem. (n = 38) • Pulverizações nasais salinas pós-operatórias por 12 semanas (n = 25)	• Proporção de respondedores em 12 semanas • Melhoria dos sintomas (4 sintomas) em 12 semanas • Recorrência do pólipo em 12 semanas	• Às 12 semanas, um maior respondedor da melhora dos sintomas no grupo Budesonida do que o grupo placebo foi significativo para rinorreia e espirros. • Em 12 semanas, os pacientes tratados com budesonida apresentaram uma taxa significativamente menor de recorrência do pólipo.
Jankowski 2001[98]	ECR	183 RSCcPN, toda CENS prévia	• Spray nasal de budesonida 128µg diariamente por 8 semanas (n = 48) • Spray nasal de budesonida 128µg 12 / 12h por 8 semanas (n = 48) • Spray nasal de budesonida 256µg diariamente por 8 semanas (n = 42) • Placebo em spray por 8 semanas (n = 45)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (0-4, 4 sintomas) em 4, 8 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 4, 8 semanas • Eventos adversos	• Os escores combinados de sintomas melhoraram significativamente em todos os grupos tratados com budesonida em 4, 8 semanas. • O spray nasal de budesonida (todos os regimes) reduziu significativamente o tamanho do pólipo em 4, 8 semanas. • O spray nasal de budesonida foi bem tolerado. Os eventos adversos relatados com mais frequência com o tratamento com spray nasal de budesonida foram secreções nasais com coloração sanguínea.
Parikh 2001[91]	ECR	22 RSC (18% RSCcPN),> 50% CENS prévia	• FPNS 200µg 12 / 12h por 8 semanas (n = 9) • placebo por 8 semanas (n = 13)	• Melhoria do escore de sintomas (EVA, 9 sintomas) em 8 semanas • Escore de endoscopia LK em 8 semanas	• Não houve diferença entre FP e placebo nos sintomas e escore de endoscopia
Filiaci 2000[96]	ECR	157 RSCcPN, 41% CENS prévia	• A budesonida Turbohaler 140µg 12 / 12h durante 8 semanas (n = 39) • A budesonida Turbohaler 280µg 1x / dia durante 8 semanas (n = 40) • A budesonida Turbohaler 140µg 1x / dia durante 8 semanas (n = 41) • Placebo por 8 semanas (n = 37)	• Proporção de respondedores em 8 sem • Melhoria na pontuação dos sintomas (3 sintomas, cada pontuação de 0 a 3) em 8 sem • Redução na pontuação do pólipo (0-40) em 8 semanas • Eventos adversos	• Em 8 semanas, o controle substancial dos sintomas foi significativamente superior em pacientes recebendo budesonida (70%) do que placebo (45%) • Em 8 semanas, a redução média na pontuação total do pólipo foi significativamente maior no grupo que recebeu budesonida, 140 µg duas vezes ao dia, do que no grupo placebo • A budesonida foi bem tolerada e a proporção de pacientes que relataram eventos adversos foi semelhante nos quatro grupos de tratamento.

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Keith 2000[100]	ECR	104 RSCcPN, 69% CENS prévia	• FPNS 400µg diariamente por 12 semanas (n = 52) • Placebo por 12 semanas (n = 52)	• Proporção de respondedores em 12 semanas • Escore de sintomas (0-3, bloqueio nasal, rinite geral, cheiro) melhora em 4, 8, 12 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 12 semanas • Eventos adversos	• Ao fim de 12 semanas, o número de respondedores favoreceu significativamente FP pulverizador nasal sobre placebo na redução d bloqueio nasal • Em 12 semanas, a redução do escore de sintomas favoreceu significativamente o spray nasal de FP no bloqueio nasal e na rinite geral, mas o olfato não foi significativo • Em 12 semanas, o número de respondedores não foi estatisticamente signif. na redução do tamanho do pólipo • Não há eventos adversos graves. Mais pacientes relataram epistaxe no grupo FPNS (19%) do que no grupo placebo (4%). O nível sérico de cortisol de um indivíduo caiu abaixo do limite mais baixo.
Pentilla 2000[102]	ECR	142 RSCcPN, 71% CENS prévia	• FPNS 400µg 1x / dia por 12 semanas (n = 48) • FPNS 400µg 2x / dia por 12 semanas (n = 47) • Placebo por 12 semanas (n = 47)	• Proporção de respondedores em 12 semanas • Pontuação dos sintomas (0-3, bloqueio nasal e rinite geral) melhora nas semanas 4, 8, 12 • Redução do escore de pólipo (0-3) nas semanas 4, 8, 12 • Eventos adversos	• Em 12 sem, número maior de respondedores favoreceu significativamente o FPNS em relação ao placebo • Em 12 sem, bloqueio nasal mostrou melhoria significativas com as duas doses de spray nasal FP em relação ao placebo, mas a rinite geral mostrou melhora significativa apenas no FPNS 400 µg 1x / dia • Em 4, 8, 12 semanas, tamanho do pólipo foi reduzido significativamente pelo spray FP 400 mg 12 / 12h em comparação com o placebo • Não houve eventos adversos graves, nem diferença nos efeitos colaterais entre grupos.
Holmstrom 1999[97]	ECR	100 RSCcPN sem CENS	• FPNS 400µg / dia por 12 sem. (n = 49) • Placebo em spray por 12 sem. (n = 51)	• Proporção de respondedores em 12 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 26 semanas • Eventos adversos	• Em 26 semanas, um número maior de respondedores na redução do escore do pólipo foi encontrado com FP versus placebo • Não foram relatados EA graves
Lund 1998[79]	ECR	29 RSCcPN, 66% CENS prévia	• FPNS 200µg 12 / 12h por 12 semanas (n = 10) • Beclometasona dipropionato (BD) 200µg 12 / 12h por 12 semanas (n = 10) • Placebo por 12 semanas (n = 9)	• Escore de sintomas (0-4, 4 sintomas) melhora em 12 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 12 semanas • Eventos adversos	• Em 12 semanas, o escore geral dos sintomas foi menor nos dois grupos de tratamento, não alcançou significância estatística quando comparado ao placebo • Em 12 semanas, a redução do escore do pólipo foi sign. no grupo tratado com FP ANS, mas não sign. no grupo BD • Não há EA graves. Nenhum EA relacionado ao medicamento.
Tos 1998[69]	ECR	138 RSCcPN, todos os CENS anteriores	• Budesonida AQUA spray de 128µg bid por 6 semanas (n = 46) • Budesonida turbuhaler 200? G bid por 6 semanas (n = 45) • Placebo aqua spray por 6 semanas (n = 24) • Placebo turbuhaler durante 6 semanas (n = 23)	• Proporção de respondedores em 6 semanas • Escore de sintomas (0-3, 3 sintomas) melhora em 6 semanas • Redução na pontuação do pólipo (0-3) em 6 semanas • Eventos adversos	• A proporção de respondedores após 6 semanas de tratamento não foi significativamente diferente entre os grupos tratados com Aqua e Turbuhaler • Às 6 semanas, o spray aquático de budesonida mostrou uma eficácia significativamente superior ao turbuhaler para nariz entupido, coriza e espirros • Em 6 semanas, não houve diferença estatística entre o aqua e o turbuhaler na redução do tamanho do pólipo • Sem eventos adversos graves
Holmberg 1997(109)	ECR	55 RSCcPN, todos com CENS anterior	• FPNS 400µg / dia por 26 semanas (n = 15) • Beclometasona spray nasal aquoso de dipropionato por 26 semanas (n = 16) • Spray nasal placebo por 26 semanas (n = 11)	• Proporção de respondedores em 26 semanas • Melhoria dos sintomas (0-3, 5 sintomas) em 4, 8, 26, 38 semanas • Redução do escore de pólipo (0-4) em 4, 8, 26, 28 semanas • Eventos adversos	• Com 26 sem, maior resposta da melhora dos sintomas no grupo dos corticosteróides do que no grupo do placebo, mas foi significativa apenas para a beclometasona • Com 26 sem, a melhora na pontuação dos sintomas foi significativamente maior que o placebo apenas para a beclometasona • A redução no tamanho do pólipo em 26 semanas foi apenas estatisticamente significativa para a beclometasona • Um evento adverso relacionado ao medicamento foi epistaxe. Não foram observados eventos adv. graves.

Quadro 6.1.5.1 Corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Lildholdt 1995[101]	ECR	126 RSCcPN, status CENS não mencionado	• Budesonida turbuhaler 200 ug 12 / 12h durante 4 semanas • Budesonida turbuhaler 400 ug 12 / 12h durante 4 semanas • Placebo por 4 semanas	• Proporção de respondedores em 4 sem • Escore de sintomas (0-3, 3 sintomas) melhora em 4 sem • Redução na pontuação do pólipo (0-3) em 4 sem • Eventos adversos	• Em 4 semanas, um maior número de respondedores apresentou resultados mais favoráveis a Budesonida do que ao placebo • Em 4 semanas, melhora significativa da pontuação de sintomas e dos pólipos no grupo BUD • Nenhum evento adverso sério relatado.
Johansen 1993[70]	ECR	86 RCScPN, estado da CENS não mencionado	• Spray nasal de budesonida 100µg 12 / 12h por 3 meses • Aerossol de budesonida 100µg 12 / 12h por 3 meses • Placebo por 3 meses	• Melhoria na pontuação dos sintomas sem. até 12 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 4, 8, 12 semanas • Eventos adversos	• Após 4 sem. spray BUD e o aerossol foram significativamente eficazes em pacientes com sintomas de pólipos pequenos e médios • Em 4, 8, 12 sem, o BUD reduziu significativamente o tamanho do pólipo • Poucos efeitos colaterais foram relatados sem diferença entre os grupos.
Qvarnberg 1992[868]	ECR	40 RSCsPN, todos CENS prévia	• Aerossol de budesonida 200µg 12 / 12h por 12 semanas (n = 20) • placebo por 12 semanas (n = 20)	• Proporção de respondedores em 12 sem • Escore de sintomas melhora nas semanas 1, 2, 12	• Em 12 semanas, o número de respondentes não foi diferente • Em 12 semanas, a dor facial e a sensibilidade facial foram signif.melhoradas pela budesonida, mas não bloqueio nasal, corrimento nasal e gotejamento pós-nasal.
Ruhno 1990[113]	ECR	36 RSCcPN, CENS prévia pouco clara	• Spray de budesonida 400µg 12 / 12h por 4 semanas (n = 18) • spray de placebo por 4 semanas (n = 18)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (0-4, 6 sintomas) na semana 4. • Eventos adversos	• Em 4 semanas, o efeito no escore médio dos sintomas não foi significativo. Somente a melhoria no bloqueio favoreceu significativamente o BUD • Não foram relatados EA graves.

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; EA, Evento Adverso; BUD, Budesonida; CSS, Pesquisa de Sinusite Crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECR, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado; FPND, gotas nasais de propionato de fluticasona; FPNS, spray nasal de propionato de fluticasona; HPA, adrenal hipotalâmico da hipófise; Pressão intra-ocular; LK, Lund-Kennedy; LKES, pontuação de endoscopia de Lund-Kennedy; LM, Lund-Mackay; MFNS, Mometasona alimenta spray nasal; Doença respiratória exacerbada por N-ERD e AINE; RSOM-31, resultado de rinossinusite Medida-31; RSDI, Índice de Incapacidade de Rinossinusite; SNOT, Teste de Desfechos Sino-nasal.

de qualidade de vida específicos da doença utilizados foram o Sinonasal Outcome Test-22 (SNOT-22)[73-75) (67, 81) (82, 83)], Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31)[78)(82)], o Chronic Sinusitis Survey (CSS)[79)], Rhinosinusitis Disability Index[82)] e um questionário elaborado pelos pesquisadores[80)].

Os corticosteroides nasais têm um impacto positivo na QV geral e específica da doença em pacientes com RSC

Os estudos que avaliaram o Sinonasal Outcome Test-22 foram combinados em uma metanálise, embora o tempo de tratamento avaliado foi muito diferente (a partir de 4 semanas[74)] até 24 semanas[73)]. A metanálise favoreceu corticosteroides nasais sobre o placebo na melhora da qualidade de vida específica da doença (MD - 5,46, IC 95% -8,08 a -2,84, p <0,001; 6 ensaios clínicos randomizados, n = 715; Figura 6.1.5.1). Embora estatisticamente significante, o tamanho do efeito de 5,46 com O IC95% de -8,08 a -2,84 é menor que o DMCI (diferença mínima clinicamente importante) de 8,9 e pode não ser clinicamente significante[84)] Quando a QV geral foi medida com o SF-36, os corticosteroides nasais melhoraram significantemente a subescala Mental mas não a subescala física às cinco semanas[77)].No entanto, quando o bem-estar psicológico foi medido com o General Well Being Schedule, a melhora na QV geral não foi diferente entre corticosteroides nasais e placebo[76)].

6. 1.5.3. Impacto dos corticosteroides nasais nos sintomas de pacientes com RSC

Dezoito estudos avaliando sintomas puderam ser combinados em uma metanálise (Figuras 6.1.5.2-6.1.5.3). A metanálise favoreceu os corticosteroides nasais em relação ao placebo na melhora dos sintomas nos dois escores de sintomas [SMD -0,63, intervalo de confiança de 95% (IC) -0,89 a -0,37, p <0,01; 12 ensaios clínicos randomizados (ECR), n = 1690; Figura 6.1.5.2] e a proporção de respondedores (RR 0,66, IC 95% 0,59 a 0,73, p <0,01; 12 ECRs, n = 1646; Figura 6.1.5.3).

Quando a análise de subgrupos pelo subtipo de RSC foi realizada, a magnitude dos efeitos benéficos dos corticosteroides nasais na melhora da pontuação dos sintomas foi significantemente maior (p <0,01) em pacientes com pólipos (SMD -0,93, IC 95% -1,43 a -0 44, p <0,01; 6 ECRs, n = 1096), do que pacientes sem pólipos nasais (SMD -0,30, IC 95% -0,46 a -0,14, p <0,01; 6 ECRs, n = 594; Figura 6.1.5.4), mas a proporção de respondedores foi semelhante (Figura 6.1.5.5). Pacientes que realizaram cirurgia sinusal prévia tiveram alteração semelhante no escore de sintomas e na proporção de respondedores que pacientes sem cirurgia sinusal (RR 0,63, IC 95% 0,47 a 0,84, p <0,01; 5 ECRs, n = 298 versus RR 0,67, IC 95% 0,59 para 0,77, p <0,01; 6 ensaios clínicos randomizados, n = 1264; Figura 6.1.5.6).

6.1.5.4 Os regimes de dosagem variaram entre os estudos

Quando o impacto do tipo de corticosteroide nos sintomas foi avaliado, foram encontrados benefícios na melhora dos sinto-

mas em todos os tipos, sem diferença. Os efeitos benéficos na redução dos escores dos sintomas favoreceram o propionato de fluticasona (SMD -0,50; IC95% [-0,7 6, -0,23]), budesonida (SMD -1,35; IC95% [-2,60, -0,11]) e furoato de mometasona (SMD -0,37; IC 95% [-0,53, -0,22]) significantemente sobre o placebo, sem diferença entre os tipos de corticosteroides (p = 0,24) (Figura 6.1.5.7). As dosagens de corticosteroides variaram entre os estudos. Em geral, os corticosteroides nasais foram administrados com doses não superiores às doses dobradas usadas em rinite. No entanto, houve estudos que administraram doses mais altas (por exemplo, propionato de fluticasona> 400 µg por dia; budesonida> 512 µg por dia; furoato de mometasona > 400 µg por dia)[72, 73, 78, 85]. Quando o impacto de diferentes dosagens de esteroides nasais nos sintomas em pacientes com RSC em comparação ao placebo foi avaliado, houve uma tendência a maiores efeitos no subgrupo de estudos que administraram doses mais altas (SMD -1,20; IC95 % [-2,06, -0,33]) do que doses regulares (SMD -0,35; IC 95% [-0,50, -0,20]). No entanto, essa diferença não atingiu significância estatística (p = 0,06) (Figura 6.1.5.8).

O tratamento a longo prazo com corticosteroides nasais é eficaz e seguro em pacientes com RSC.

A duração do tratamento variou entre os estudos de quatro semanas a 52 semanas. Dos 42 estudos incluídos nesta revisão, havia 13 estudos administrando corticosteroides nasais por menos de 12 semanas e três estudos administrando corticosteroides nasais por até 52 semanas. Como os corticosteroides nasais têm como objetivo controlar o processo inflamatório crônico da RSC, de modo que, em geral, foram administrados por um período de 12 semanas ou mais. No entanto, quando o impacto da duração do tratamento com esteroides nasais nos sintomas em pacientes com RSC em comparação ao placebo foi avaliado, não houve diferença entre a duração do tratamento <12 semanas e ≥ 12 semanas nos sintomas (SMD -1,42; IC95% [-2,70, -0,14] versus SMD -0,39; IC95% [-0,52, -0,26]), p = 0,12) e na proporção de respondedores (RR 0,63; IC 95% [0,51, 0,77] versus RR 0,64; IC 95% [0,55, 0,75]), p = 0,84).

6.1.5.5 Métodos de aplicação

Os métodos de aplicação afetam os efeitos benéficos dos corticosteroides nasais sobre o placebo na melhora da pontuação dos sintomas. Um estudo relatou a aplicação via nebulizador e mostrou o maior efeito (SMD -2,79, IC 95% -3,53 a -2,05, p <0,001; 1 ECR, n = 57), seguido por um estudo relatando turbo inalador (SMD -1,06, IC95% -1,58 a -0,55, p <0,01; 1 ECR, n = 47), dispositivo de expiração bidirecional (SMD -0,68, IC95% -0,92 a -0,44, p <0,01; 3 ECRs, n = 285) e spray nasal (SMD -0,30, IC 95% -0,41 a -0,19, p <0,01; 7 ensaios clínicos randomizados, n = 1281) (Figura 6.1.5.9.). Dados de ensaios usando gotas nasais não puderam ser agrupados. As diferenças são estatisticamente significantes para comparação de três subgrupos e comparações de pares (p <0,01 para todas as comparações). No entanto, não houve diferença entre os subgrupos na proporção de respondedores. Quatro estudos compararam diferentes métodos de administração de corticosteroides nasais diretamente (Tabela 6.1.5.2). O spray nasal de corticosteroide foi comparado com gotas nasais de corticosteroide[68], irrigação por corticosteroide[67], aerossol de corticosteroide[70] e turbo inalador de corticosteroide[69]. Os dados favoreceram gotas de corticosteroides e irrigação nasal com corticosteroides sobre o spray de corticosteroides. Demirel e colegas[68] randomizaram 34 pacientes com RSCcPN para receber propionato de fluticasona no spray nasal aquoso 100µg duas vezes ao dia, ou gota nasal 400µg uma ou duas vezes ao dia por 12 semanas e descobriram que a gota nasal de corticosteroides trouxe os maiores efeitos na redução tamanho do pólipo nasal e melhora dos sintomas. Harvey e colegas realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, administrando mometasona 2mg no pós-operatório, administrada por spray ou irrigação em 44 pacientes com RSC [67]. O grupo de irrigação nasal com corticosteroide apresentou um índice de melhora maior do que o spray de corticosteroide no bloqueio nasal, drenagem, escala analógica visual total, escore de endoscopia e escore radiológico aos 12 meses.

A irrigação nasal por corticosteroide é um método alternativo de administração, que visa aumentar a exposição do corticosteroide à mucosa sinusal. Harvey e colegas investigaram a distribuição total do seio paranasal em 10 cabeças de cadáveres após irrigação nasal e spray nasal com meio de contraste radiopaco iodado solúvel em água.

A avaliação cega mostrou uma distribuição significantemente maior em todos os seios por irrigação nasal com netipot e a garrafinha conhecida com *squeeze botlle* do que o spray pressurizado [86]. Quando um estudo em humanos para definir a dinâmica dos fluídos durante a irrigação nasal foi realizado pelo mesmo grupo,

Figura 6.1.5.1. "Forest plot" do efeito de corticosteroides nasais versus placebo na qualidade de vida específica da doença nasossinusal (SNOT-22) em pacientes com RSC.

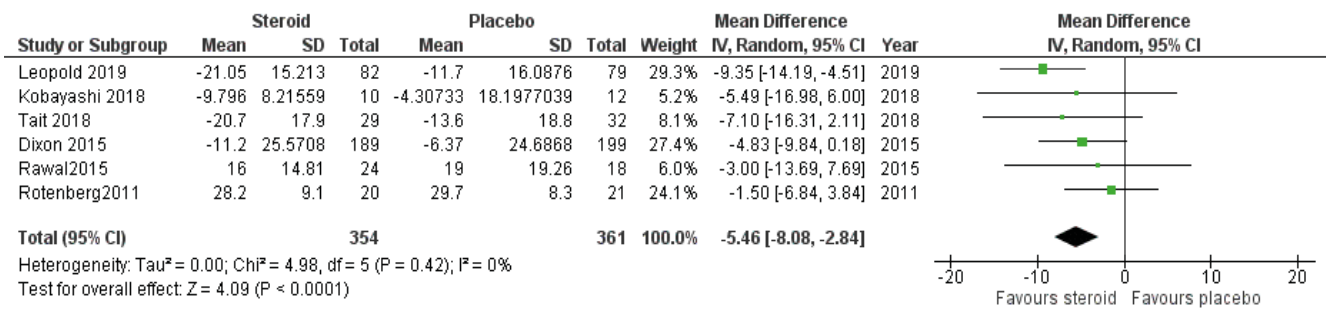


Figura 6.1.5.2. "Forest plot" do efeito dos corticosteroides nasais versus placebo na mudança na pontuação dos sintomas em pacientes com RSC em comparação com o placebo.

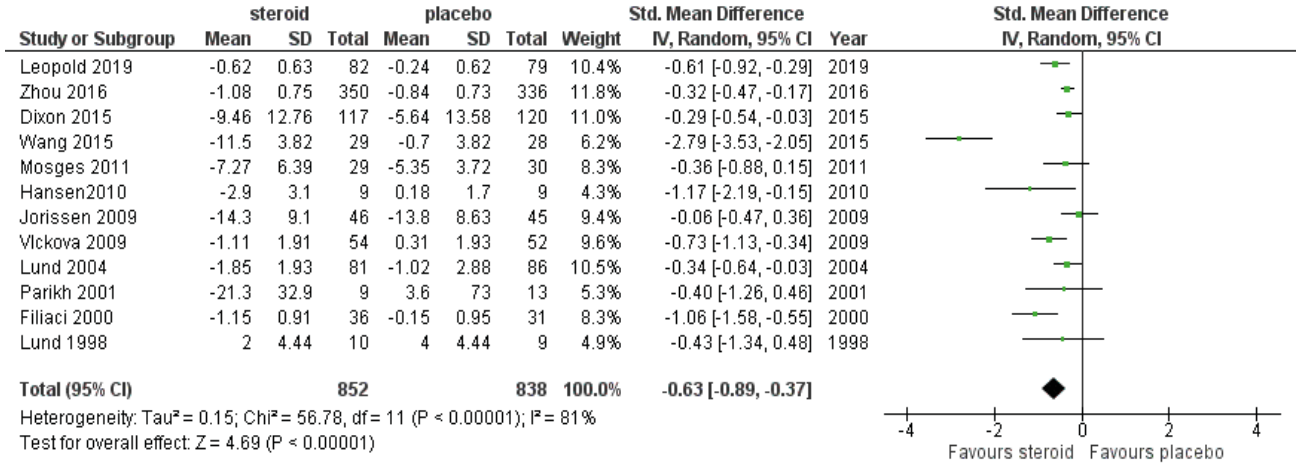
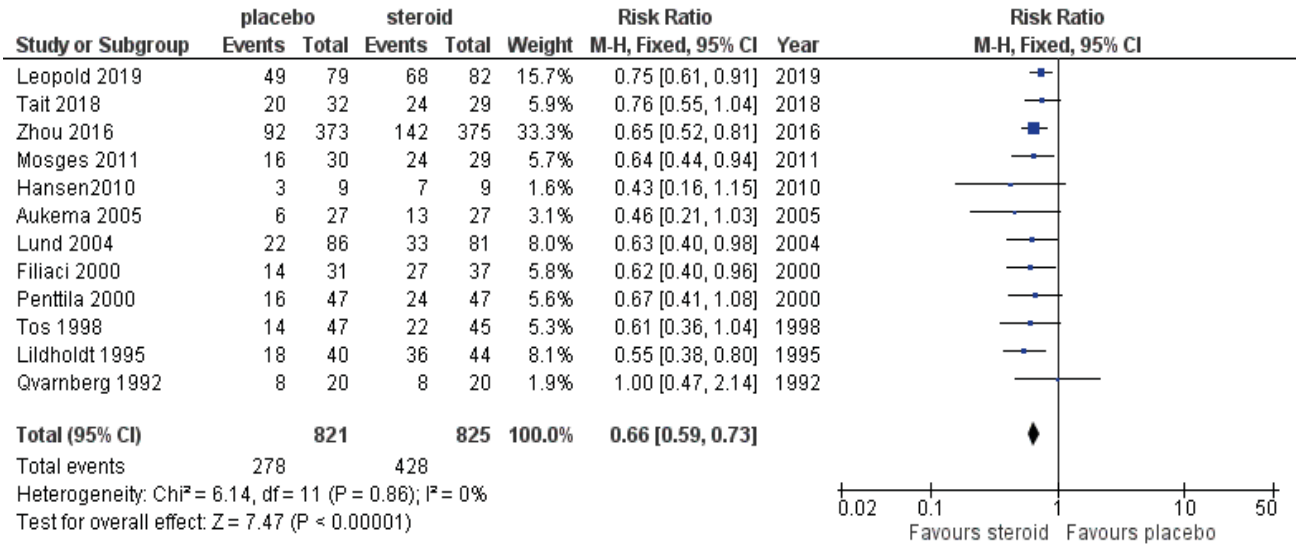


Figura 6.1.5.3. "Forest plot" do efeito na proporção de respondedores versus placebo do tratamento com corticosteroides nasais em pacientes com RSC.



os dados revelaram a exposição de fluído à mucosa sinusal com retenção de líquido de cerca de 2,5% ou 5,8mL para as irrigações de 240mL [87]. Além disso, esses dois estudos também avaliaram o impacto da distribuição de líquidos na cirurgia endoscópica dos seios paranasais e mostraram que a cirurgia aumentava bastante a chegada das soluções nasais nos seios. Além dos objetivos terapêuticos gerais do manejo tópico no fornecimento de produtos farmacêuticos, a lavagem mecânica simultânea por irrigação nasal com corticosteroide melhora a remoção mecânica de muco, produtos inflamatórios e bactérias / biofilme [87]. Para avaliar os efeitos da irrigação nasal com corticosteroides em comparação ao controle, foram identificados quatro ensaios clínicos randomizados (Tabela 6.1.5.3). Havia três ensaios duplo-cego [67, 81, 83] e um ensaio clínico randomizado, cego[82]. De um total de quatro ECRs, um ensaio estudou pacientes com RSCcPN[82], um estudou uma população mista de RSC com a maioria de pacientes RSCsPN[81], um outro estudou uma população mista de RSC com a maioria de RSCcPN [67], e um último estudou pacientes com doença respiratória exacerbada pela aspirina [83]. Todos os estudos utilizaram um kit de frasco de enxágue sinusal como dispositivo para irrigação nasal com corticosteroide. No entanto, os volumes de irrigação com corticosteroides variaram. Dois estudos utilizaram um volume de 60ml em cada narina, duas vezes ao dia [82, 83], enquanto os outros dois usaram um volume maior de 240ml uma vez ao dia [67, 81]. Três estudos administraram irrigação nasal com corticosteroides após a CENS [67, 82, 83] e um estudo sem cirurgia sinusal [81]. Com relação à extensão da cirurgia, um estudo declarou explicitamente que realizaria uma ESE completa [67], enquanto um estudo afirmou que foi realizada a cirurgia endoscópica funcional básica do seio (CENS) [83] e um estudo não forneceu informações [82]. O estudo da irrigação nasal com corticosteroide sem cirurgia sinusal afirmou que a maioria (77%) dos pacientes eram pacientes não operados [81]. Três estudos seguiram os pacientes por mais de três meses (12 meses para dois ensaios[67, 83] e seis meses para um ensaio[82]. Um estudo avaliou o resultado em quatro semanas[81].
Três ensaios clínicos randomizados compararam a irrigação com corticosteroides nasais com a irrigação com placebo. Houve heterogeneidades entre os estudos em relação à população de pacientes, estado cirúrgico e volume de irrigação por corticosteroide. Tait et al. realizaram um ECR duplo cego, com irrigação nasal com corticosteroide sem cirurgia sinusal, em pacientes com RSC com maioria dos pacientes sem PN. No curto prazo da irrigação

Figura 6.1.5.4. "Forest plot" do efeito dos corticosteroides nasais versus placebo na mudança na pontuação dos sintomas em subgrupos de pacientes com RSC.

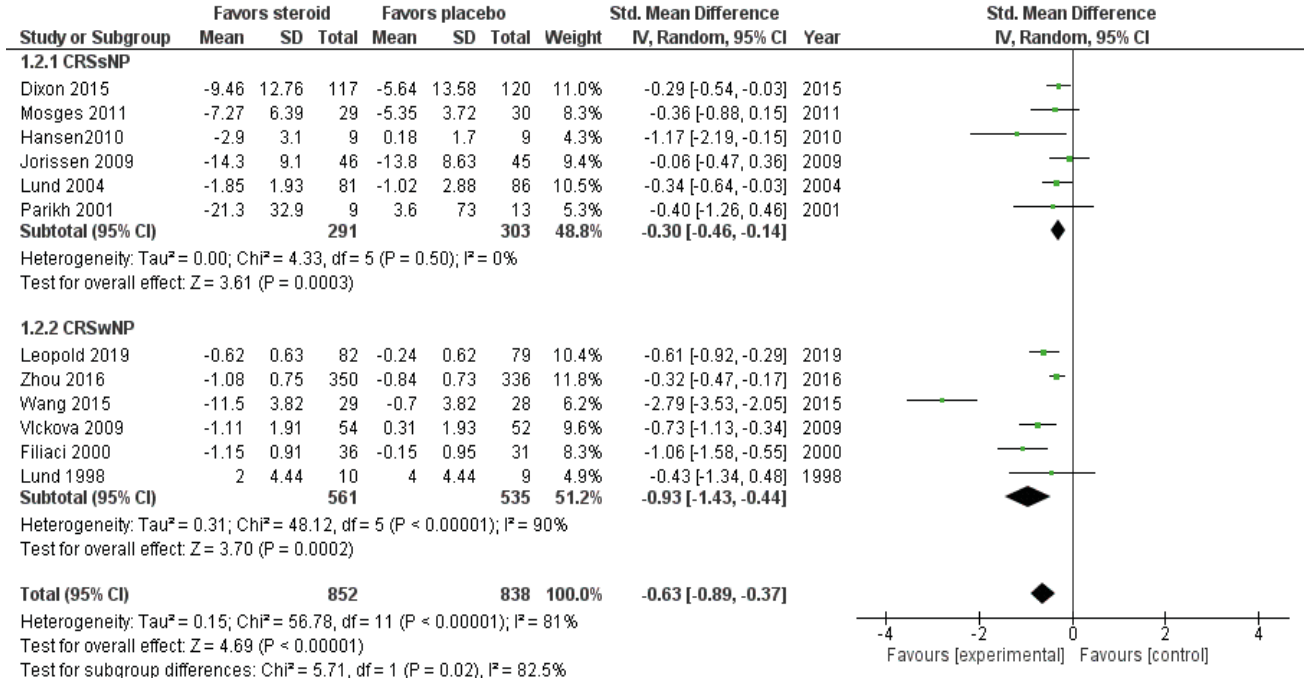


Figura 6.1.5.5. "Forest plot" do efeito dos corticosteroides nasais versus placebo na proporção de respondedores em pacientes nos subgrupos de RSC com (RSCcPN) e sem (RSCsPN) pólipos nasais em comparação com placebo.

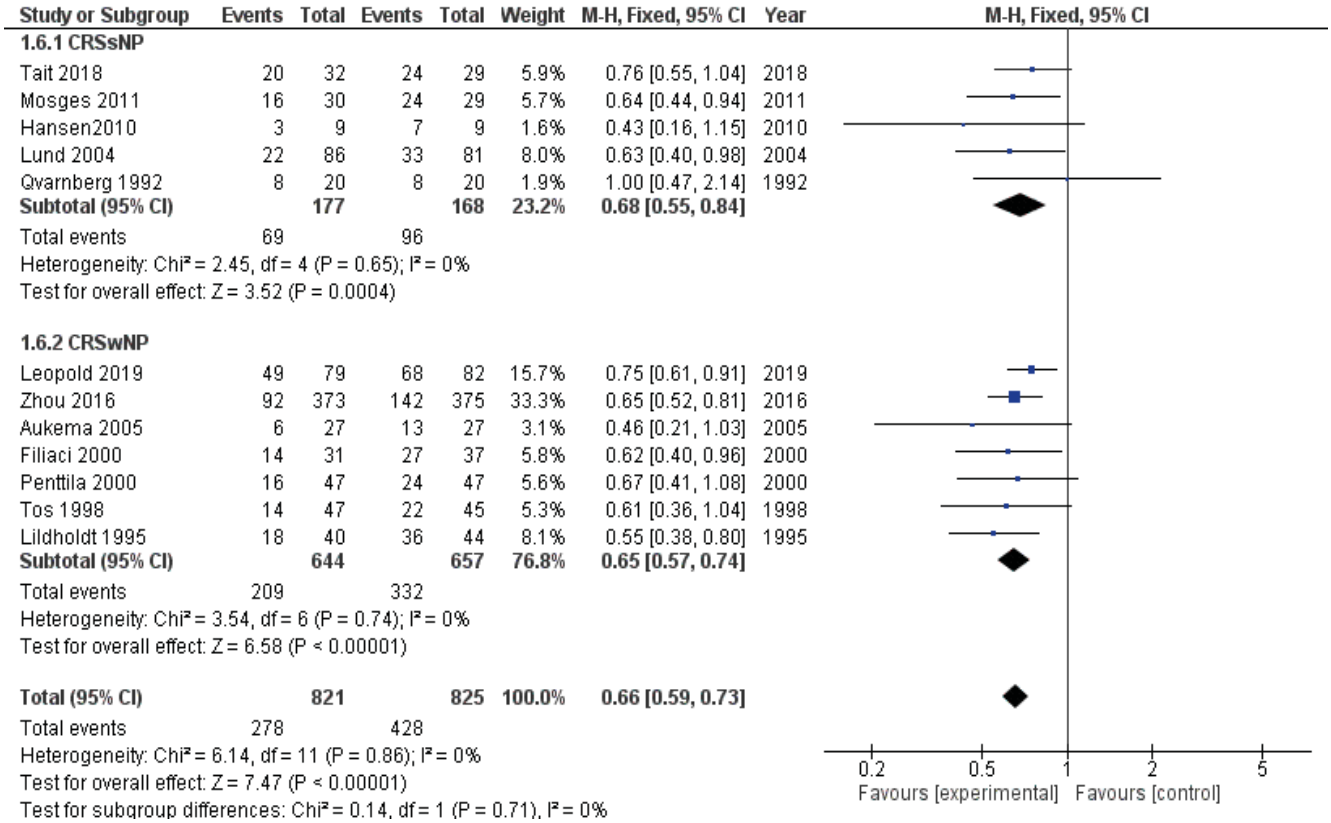


Figura 6.1.5.6. "Forest plot" do efeito dos corticosteroides nasais versus placebo na proporção de respondedores em subgrupos de pacientes com RSC com e sem cirurgia sinusal prévia.

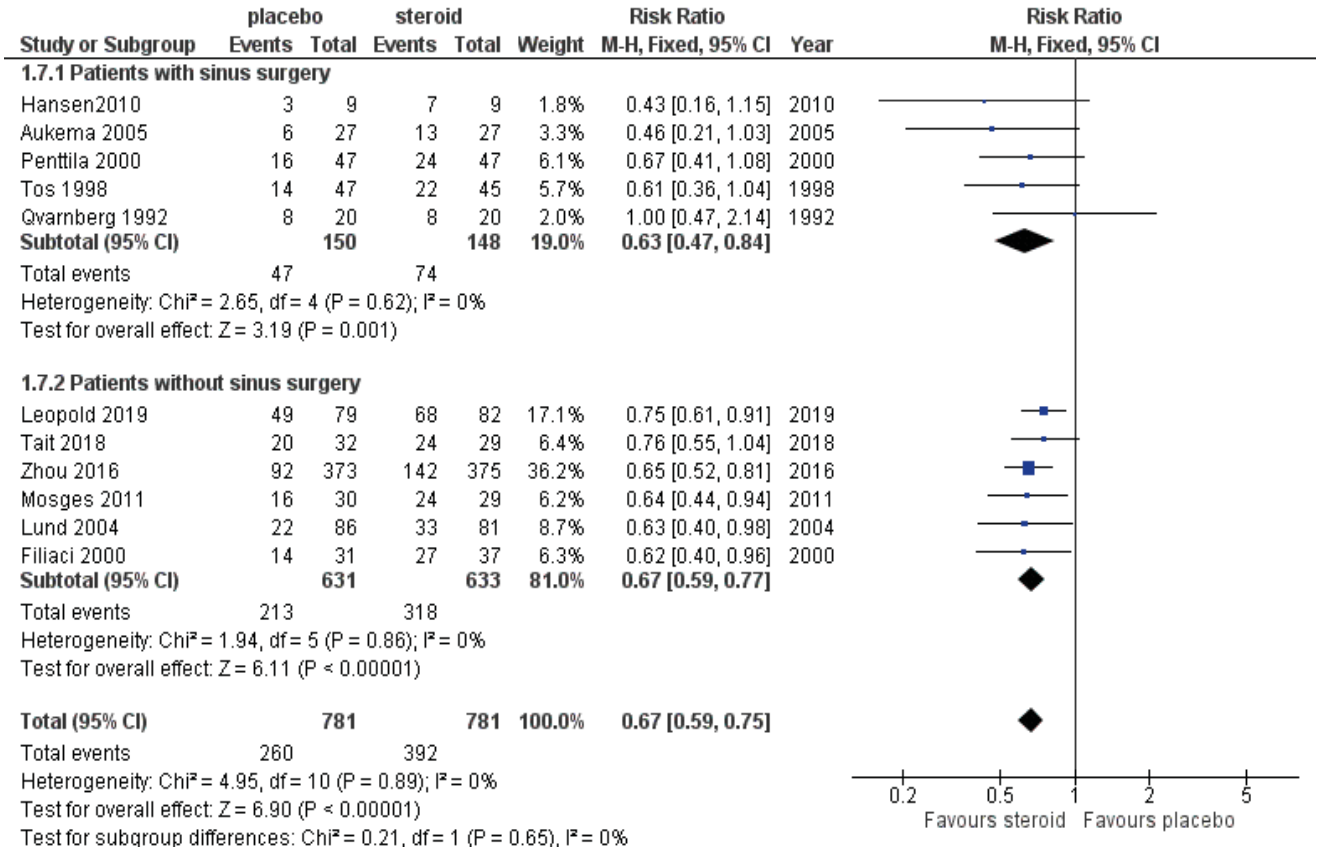
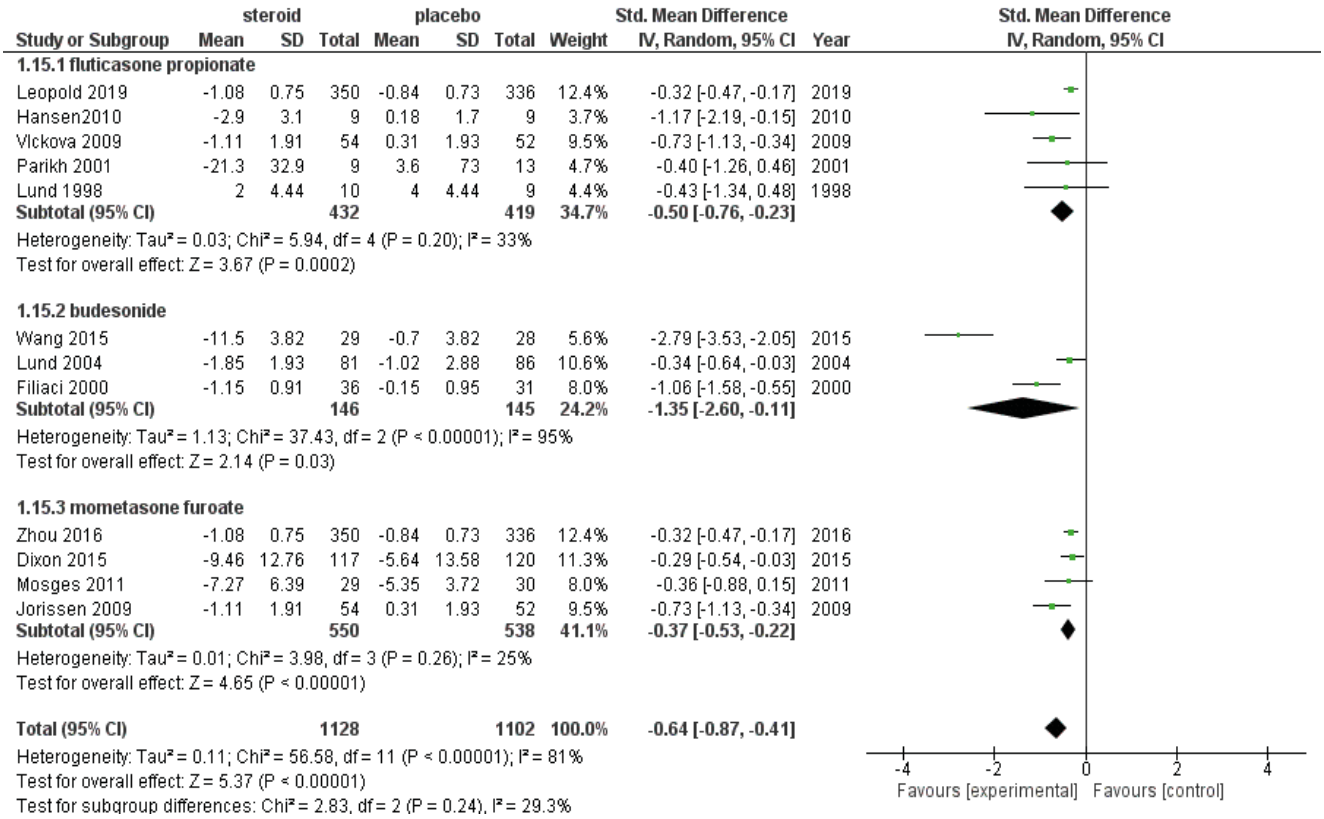


Figura 6.1.5.7. "Forest plot" do efeito de corticosteróides nasais versus placebo em mudança na pontuação dos sintomas na RSC.



de quatro semanas, a qualidade de vida específica da doença e o escore da endoscopia não foram diferentes quando comparados à irrigação salina com placebo[81].

Rawal et al. realizaram um ECR cego estudando pacientes com RSCcPN. Os pacientes usaram irrigação nasal com corticosteroides após a ESS. Embora um volume total de 240 ml tenha sido lavado por dia, um volume de 60 ml foi usado por narina para cada irrigação. Após 24 semanas, a qualidade de vida da doença específica não era diferente quando comparada ao controle. Rotenberg et al. realizaram um ECR duplo cego, estudando pacientesno pós-operatório com doença respiratória exacerbada por aspirina. Da mesma forma, um volume de 60ml por narina para cada irrigação, a qualidade de vida da doença específica e o escore endoscópico não foram diferentes quando comparados ao controle no período de um ano[82].

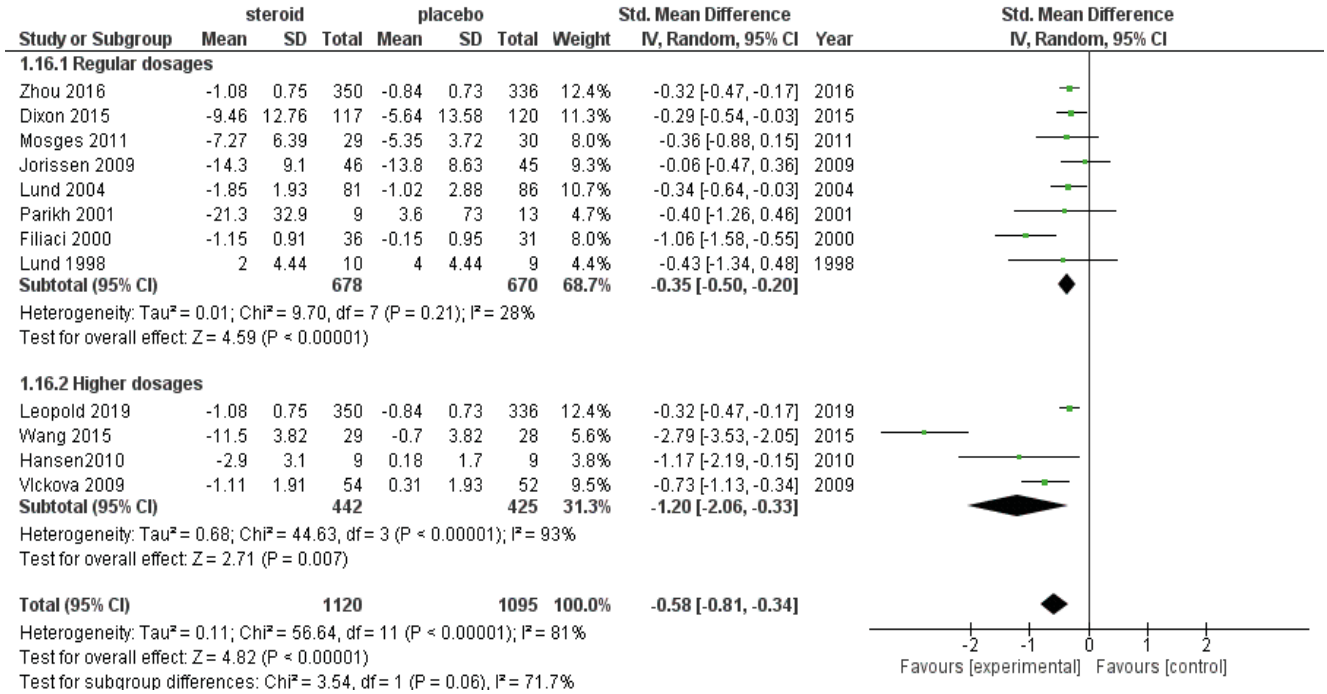
Um estudo comparou a irrigação nasal com corticosteroide com spray nasal de corticosteroide. Harvey et al. realizaram um ECR duplo cego, duplo simulado, controlado por placebo, em pacientes com RSC (77% de RSCcPN). Eles estabeleceram uma cavidade neo-sinusal que poderia ser tratada com medicação tópica, criando uma esfenoetmoidectomia completa, uma ampla antrostomia com um Draf IIa completo ou Draf III completo. A irrigação nasal com corticosteroide foi administrada usando um frasco de pressão para fornecer um volume total de 240 ml. Quando comparado ao spray de corticosteroide em um ano, o grupo de irrigação com mometasona teve uma melhora significantemente maior do que o spray em relação aos sintomas e redução do escore endoscópico.

Quando a metanálise foi realizada para avaliar o impacto da irrigação com corticosteroides na melhora do SNOT em seis meses, os dados foram reunidos em dois ensaios clínicos randomizados[82, 83]. Um estudo de Tait et al.[81] não foi incluído porque o SNOT foi avaliado em quatro semanas. Um estudo de Harvey et al.[67] não foi incluído porque o grupo controle recebeu spray nasal de mometasona. A metanálise não mostrou diferença entre a irrigação nasal com corticosteroides e o placebo na melhora do SNOT em seis meses (SMD -0,17, IC 95% -0,61 a 0,26, p = 0,44; 2 ensaios clínicos randomizados, n = 83). (Figura 6.1.5.10.) Não está claro por que os benefícios da irrigação com corticosteroides sobre a irrigação com solução salina ainda não são demonstrados por metanálise. Pacientes com eosinofilia tecidual alta são os mais responsivos a corticosteroides e devem ser casos favoráveis[88]. Vários fatores afetam a penetração de corticosteroides e influenciam a eficácia dos corticosteroides. Esses fatores incluem o estado cirúrgico dos pacientes, com amplo acesso para terapia médica tópica e métodos de entrega usando alta pressão e grande volume[89]. É notável que os estudos que relataram nenhum benefício usaram a irrigação com budesonida 1000 µg por dia em um frasco de 240 ml com um volume de 60 ml após uma CENS básica[82, 83], enquanto um estudo que relatou benefícios utilizou irrigação com mometasona 2000 µg por dia em um frasco de 240 ml com um volume de 240 ml após uma CENS completa[67].

6.1.5.6 O impacto dos corticosteroides nasais na endoscopia nasal

O escore da endoscopia foi avaliado em seis estudos. O escore de endoscopia de Lund-Kennedy foi avaliado em seis estudos que avaliaram alta, edema, crostas, pólipos e cicatrizes ou aderências[78, 90-92] [81, 83]. Jorissen e colegas usaram seu próprio sistema de pontuação para avaliar a estenose dos óstios dos seios, alteração polipoide, sinéquias, áreas reepitelizadas, secreções,

Figura 6.1.5.8. "Forest plot" do efeito de diferentes dosagens de corticosteroides nasais versus placebo nos sintomas em pacientes com RSC.



inflamação, edema e crostas[93]. A diferença média padronizada foi utilizada para análise dos dados. Quando os dados foram agrupados para a avaliação do escore de endoscopia, os corticosteroides nasais foram eficazes na diminuição do escore de endoscopia em relação ao placebo (SMD -0,49, IC 95% -0,73 a -0,25, p <0,01; 6 ensaios clínicos randomizados, n = 286; Figura 6.1.5.11). A redução do tamanho do pólipo nasal foi avaliada em 25 estudos. Escore de pólipos nasais (EPN) em uma escala de 3 pontos (0-2) por lado (0-4 para ambos os lados), extraído do escore endoscópico descrito por Lund e Mackay[94], foi usado em um estudo Rowe-Jones 2005 [92]. EPN em uma escala de 4 pontos (0-3) por lado (0-6 para ambos os lados), descrito por Johansen et al.[70] (0 = nenhum pólipo; 1 = pólipos no meato médio, não atingindo abaixo da borda inferior do corneto médio; 2 = pólipos nasais atingindo abaixo da borda inferior do corneto médio, mas não a borda inferior do corneto inferior; 3 = pólipos nasais atingindo abaixo da borda inferior da turbina inferior te e / ou medial ao corneto médio) foram utilizados em 18 estudos[69-73, 80, 95-106]. EPN em uma escala de 4 pontos (0-3), descrita por Lund et al.[79] (0 = nenhum pólipo nasal; 1 = pólipos nasais no meato médio; 2 = pólipos nasais fora do meato médio; 3 = pólipos nasais completamente obstrutivos) foram utilizados em 3 estudos[79, 85, 107]. EPN em uma escala de 5 pontos (0-4), descrita por Meltzer et al. [108]. (0 = ausência de pólipos nasais visíveis; 1 = pequena quantidade de doença polipoide confinada no meato médio; 2 = pólipos nasais múltiplos que ocupam o meato médio; 3 = pólipos nasais que se estendem além do meato médio, dentro do recesso esfenoetmoidal, mas não totalmente obstrutivos, ou ambos; 4 = pólipos nasais que obstruem completamente a cavidade nasal) foram usados em um estudo de Kobayashi 2018 (74). EPN em uma escala de 5 pontos (0-4) (0 = nenhum pólipo nasal; 1 = pólipos nasais pequenos que não requerem polipectomia; 2 = pólipos nasais médios que não requerem polipectomia; 3 = pólipos nasais gran-

Quadro 6.1.5.2 Comparação de diferentes métodos de entrega de corticosteróides nasais para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Harvey 2018[67]	ECPCP	44 RSC (77% RSCcPN), pós-operatório	• Spray de mometasona e irrigação com placebo por 1 ano (n = 23) • Irrigação com mometasona e spray de placebo por 1 ano (n = 21)	• Qualidade de vida (SNOT-22) em 1 ano • Escore de sintomas (EVA total e 10 sintomas) em 1 ano • Escore de endoscopia (MLKS) 0-6 para inflamação, 0-2 para muco, 0-2 para pus, avaliação de 10 cavidades) em 1 ano • Eventos adversos	• Em 1 ano, não houve diferença no SNOT-22 entre mometasona e spray de mometasona • Em 1 ano, o grupo de irrigação com mometasona teve uma melhora significativamente maior do que o grupo de spray de mometasona no EVA total, bloqueio nasal e drenagem nasal • Uma melhoria significativamente maior no escore de endoscopia no grupo de irrigação com mometasona foi revelada em 1 ano. • Não houve reações medicamentosas observadas em nenhum dos grupos
Demirel 2008[68]	ECPCP	34 RSCcPN, pós-operatório (13/34 pacientes tiveram polipectomia)	• Spray nasal FPNS 100µg 2x/dia por 12 semanas (n = 11) • Gotas nasais de FPNS 400µg 1x/ dia por 12 semanas (n = 10) • Gotas nasais de FPNS 400µg 2x/dia por 12 semanas (n = 13)	• Melhoria na pontuação dos sintomas (0-3, 4 sintomas) em 12 semanas • Redução do escore do pólipo (0-3) em 12 semanas	• Em 12 semanas, o FPNS mostrou eficácia significativamente maior que o FPNS na melhora dos sintomas de rinite, cheiro e bloqueio nasal, • Às 12 semanas, o FPNS mostrou eficácia significativamente maior que o FPNS na diminuição do tamanho do pólipo nasal e no aumento do volume nasal total.
Tos 1998[69]	ECPCP	138 RSCcPN, no pós-operatório	• Budesonida do aqua pulverizar 128µg duas vezes por dia durante 6 semanas (n = 46) • A budesonida Turbohaler 200 ug duas vezes por dia durante 6 semanas (n = 45) • Placebo aqua spray por 6 semanas (n = 24) • Placebo turbuhaler durante 6 semanas (n = 23)	• Proporção de respondedores em 6 semanas • Escore de sintomas (0-3, 3 sintomas) melhora em 6 semanas • Redução do escore de pólipo (0-3) em 6 semanas • Eventos adversos	• A proporção de respondedores após 6 semanas de tratamento não foi significativamente diferente entre Aqua e Turbuhaler • Às 6 semanas, o spray aquático de budesonida mostrou uma eficácia significativamente superior ao turbuhaler para nariz entupido, coriza e espirros • Em 6 semanas, não houve diferença estatística entre o aqua e o turbuhaler na redução do tamanho do pólipo • Sem eventos adversos graves
Johansen 1993[70]	ECPCP	86 RSCcPN, estado de CENS não mencionado	• Spray nasal de budesonida 100µg 2x / dia por 3 meses • Aerossol de budesonida 100µg 2x / dia por 3 meses • Placebo por 3 meses	• Melhora do escore de sintomas semanalmente até 12 semanas • Redução do escore de pólipo em 4, 8, 12 semanas • Eventos adverso	• BUD spray e aerossol não foram diferentes na melhora dos sintomas e redução do tamanho do pólipo • Poucos efeitos colaterais do spray BUD e aerossol foram relatados sem diferença entre os grupos.

RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECRCP, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado; ECR, estudo controlado randomizado, duplo-cego; FPNS, spray nasal de propionato de fluticasona; MLKS, pontuação de Lund-Kennedy modificada; SNOT, Teste de Desfechos Sino-nasais; EVA, escala visual analógica.

Quadro 6.1.5.3 Irrigação nasal com corticosteróide em pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Harvey 2018[67]	ECPCP	44 RSC (77% RSCcPN), pós-operatório (35 analisados)	• Irrigação com mometasona 2000µg em solução salina de 240 ml e spray de placebo por 52 semanas (n = 15) • Mometasona pulveriza 2000µg e placebo irrigação 240ml por 52 semanas (n = 20)	• Qualidade de vida (SNOT-22 (0-110) em 52 semanas) • Sintomas (EVA (0-100) em 52 semanas) • Escore de endoscopia (MLKS (0-100) em 52 semanas) • Escore CT (escore LM (0-24) em 52 semanas) • Evento adverso	• As mudanças no SNOT-22 aos 12 meses não são diferentes entre a irrigação com mometasona e o spray • Escores EVA aos 12 meses favoreceram significativamente a irrigação com mometasona em vez de spray • Escores de endoscopia aos 12 meses favoreceram significativamente irrigação p/ mometasona em vez de spray • Os escores TC aos 12 m favoreceram significativamente a irrigação com mometasona em vez de spray • Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento foi observado.
Tait 2018[81]	ECPCP	74 RSC (25% RSCcPN), com 28% de histórico da CENS anterior (61 finalmente analisadas)	• Irrigação com budesonida 1000µg uma vez ao dia em frasco de 240 ml por 4 semanas (n = 29) • Irrigação salina com placebo (lactose) por 4 semanas (n = 32)	• Qualidade de vida (SNOT-22 (0-110) em 4 semanas) • Sintomas (escala Likert de melhora 1-7, escala em 4 semanas) • Escore de endoscopia (LKES (0-20) em 4 semanas) • Evento adverso	• Pontuações do SNOT-22 em 4 semanas não diferentes entre grupos • Os sintomas às 4 semanas não foram diferentes • Mudança LKES em 4 sem não foi diferente • Não houve eventos adversos relacionados.
Rawal 2015[82]	ECPCPM	50 RSCcPN, com 100% de pós-operatório(42 finalmente analisados)	• Irrigação com budesonida 500µg (frasco de 240ml. 60ml/narina 2x/dia p/24 sem. (n = 24) • Irrigação com solução salina sozinha por 24 semanas (n = 18	• Qualidade de vida (SNOT-22 (0-110), RSOM-31 (0-155), RSDI (0-120) em 2 semanas, 3, 6 meses)	• Os escores SNOT-22, RSOM31 e RSDI não foram diferentes entre os dois braços nos três momentos (2 semanas, 3, 6 meses).
Rotenberg 2011[83]	ECPCP	64 RSCcPN (tríade de Samter), com 100% de pós-operatório (CENS básico) (60 finalmente analisados)	• Irrigação com budesonida 60ml/narina 500µg 2x/dia (total 1000µg) por 52 semanas (n = 20) • Irrigação com solução salina 60ml/narina e budesonida spray 64µg/narina 2x/dia (total 256µg) p/52 semanas (n=19) • Irrigação com solução salina sozinha p/ 52 semanas (n = 21)	• Qualidade de vida (SNOT-21 aos 6,12 meses) • Endoscopia (LKES aos 6,12 meses) • CT (LM aos 6,12 meses) • Eventos oculares (PIO aos 6,12 meses) • Eixo HPA (ACTH (normal / anormal) aos 6,12 meses)	• Os resultados da pontuação SNOT-21, LKES e LM de ambos os grupos de intervenção não foram diferentes do grupo placebo nos períodos de 6 e 12 meses (nível significativo definido p <0,0167) • O nível de PIO e ACTH não foram alterados nos períodos de tempo de 6 e 12 meses

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECPCP, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado; ECPCPM, ensaio clínico controlado controlado por placebo, cego único; CENS, cirurgia endoscópica funcional do seio; HPA, adrenal hipotalâmico da hipófise; Pressão intra-ocular; LKES, pontuação de endoscopia de Lund-Kennedy; LM, Lund-Mackay; MLKS, pontuação de Lund-Kennedy modificada; SNOT, Teste de Desfechos Sino-nasal; EVA, escala visual analógica; RSDI, Índice de Incapacidade de Rinossinusite; RSOM-31, resultado de rinossinusite Medida-31.

des que exigem polipectomia; 4 = completamente obstrutivos pólipos nasais que requerem polipectomia) foi usado em um estudo de Holmberg 1997 ([109]). A escala visual analógica foi avaliada em um estudo [110].

Os corticosteroides nasais reduziram o escore do pólipo (SMD -0,87, IC 95% -1,17 para -0,57, p <0,01; 2 ensaios clínicos randomizados, n = 184; Figura 6.1.5.12) e trouxeram maior proporção de respondedor do que o placebo na redução do tamanho do pólipo (RR 0,45, IC 95% 0,36 a 0,57, p <0,01; 7 ensaios clínicos randomizados, n = 889; ver Figura 6.1.5.13).

Além disso, quando os corticosteroides nasais foram administrados após a cirurgia endoscópica dos seios paranasais, eles impediram a recorrência do pólipo significantemente melhor que o placebo (RR 0,73, IC 95% 0,56 a 0,94, p <0,01; 3 ensaios clínicos randomizados, n = 256; Figura 6.1.5.14).

Pacientes que realizaram cirurgia sinusal prévia tiveram uma mudança significantemente maior na redução do tamanho do pólipo do que o placebo (RR 0,31, IC 95% 0,20 a 0,49, p <0,01; 3 ECRs, n = 307 versus RR 0,54, IC 95% 0,41 a 0,70, p = 0,04; 4 ensaios clínicos randomizados, n = 582; Figura 6.1.5.15).

6.1.5.7. Eventos adversos dos corticosteroides nasais

Dos 42 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados incluídos nesta revisão (43 artigos), os eventos adversos dos corticosteroides nasais em comparação ao placebo foram avaliados em 26 estudos [67, 69, 70, 72, 73, 79-81, 83, 85, 90, 93, 95, 96, 98, 100-105, 109, 111-114]. Todos esses estudos descobriram que os corticosteroides nasais eram bem tolerados e seguros. Os principais eventos adversos relacionados ao medicamento não foram relatados. Eventos adversos menores (se houveram) tiveram gravidade leve a moderada. Dos 26, 18 estudos descobriram que eventos adversos (incluindo epistaxe) causados por corticosteroides nasais não eram diferentes do placebo [69, 70, 79, 80, 85, 90, 93, 95, 96, 101-105, 111-114]. Cinco estudos relataram que um número maior de pacientes no grupo corticosteróide nasal apresentou epistaxe do que no grupo placebo[72, 73, 98, 100, 109]. Quando os dados foram reunidos para a metanálise, os corticosteroides nasais resultaram em aumento do risco de epistaxe em comparação com o placebo (RR 3,49, IC 95% 2,42 a 5,05; 16 ensaios clínicos randomizados, n = 2021; Figura 6.1.5.16).

Úlcera septal nasal foi relatada com mais frequência no grupo corticosteroide em um estudo[72, 73]. A supressão do eixo hipotála-

Figura 6.1.5.9. "Forest plot" do efeito de diferentes métodos de administração de corticosteroides nasais versus placebo nos escores de sintomas em pacientes com SRC.

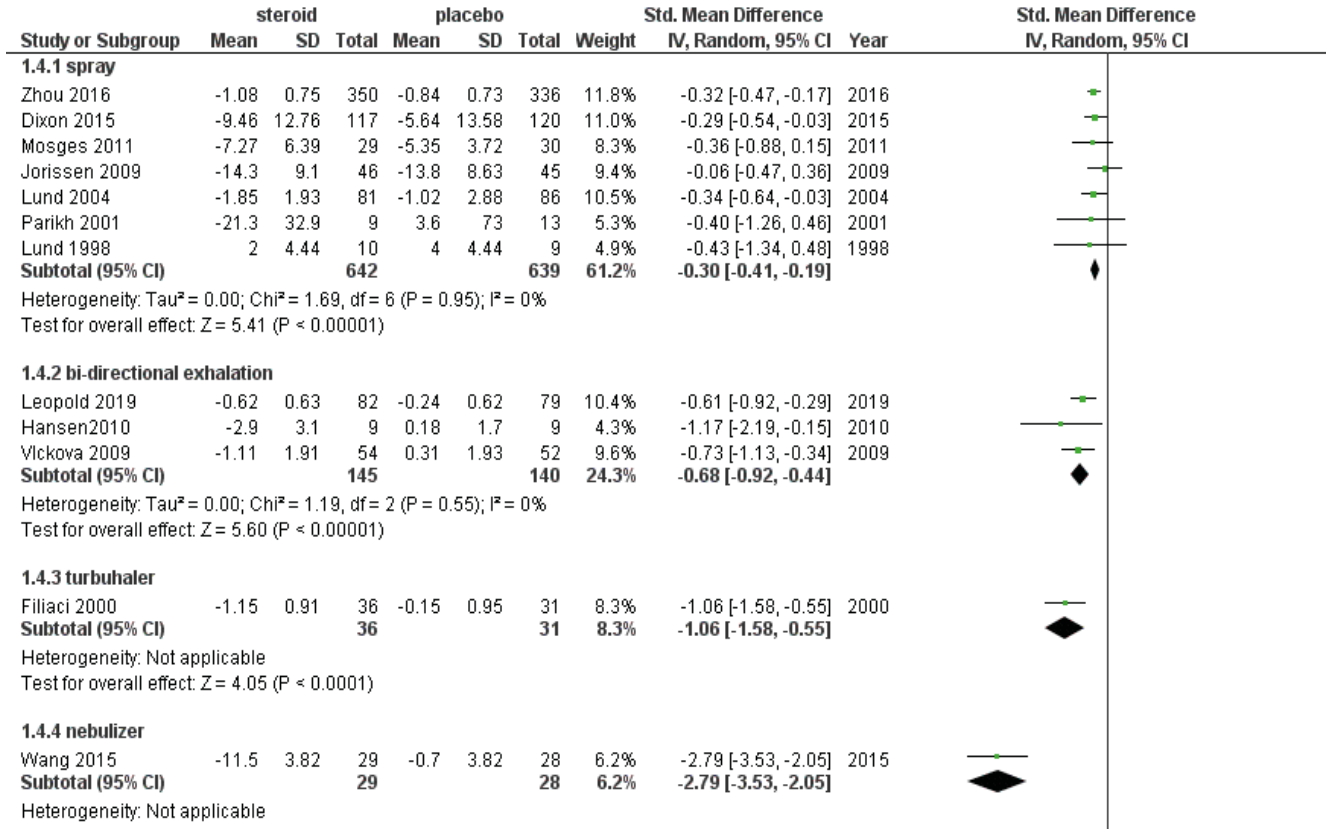


Figura 6.1.5.10. Pontuação SNOT seis meses após a irrigação com esteróides versus irrigação com solução salina na RSC em comparação com o placebo.

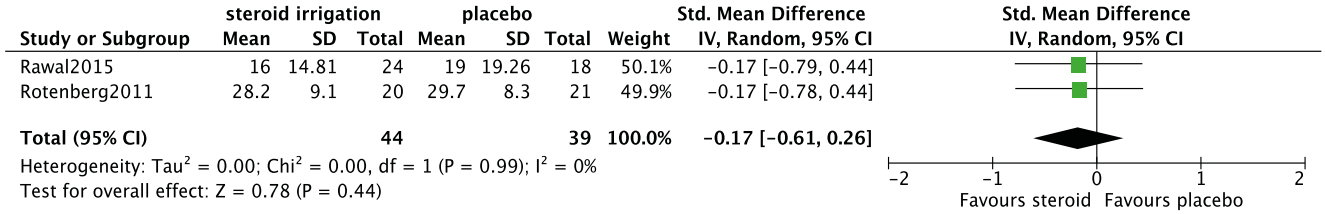


Figura 6.1.5.11. "Forest plot" do efeito do corticosteroide nasal versus placebo na pontuação da endoscopia nasal em pacientes com RSC

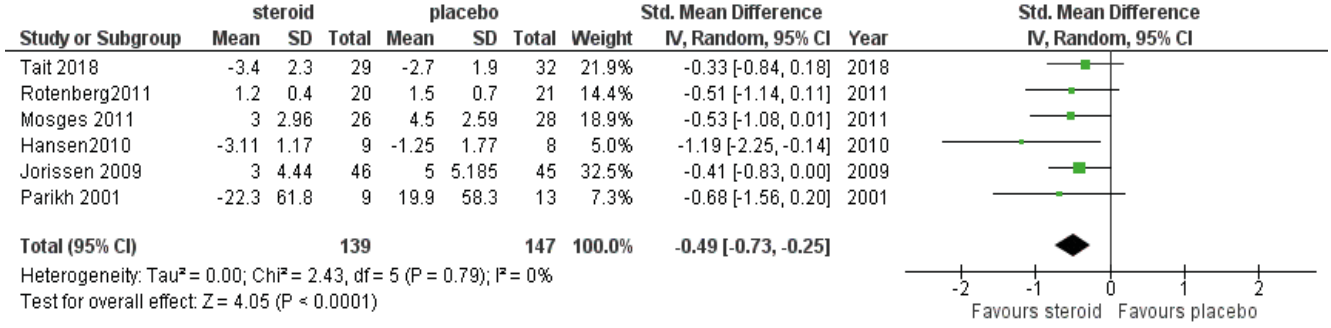


Figura 6.1.5.12. "Forest plot" do efeito do corticosteroide nasal versus placebo na pontuação do pólipo nasal em pacientes com RSCcPN.

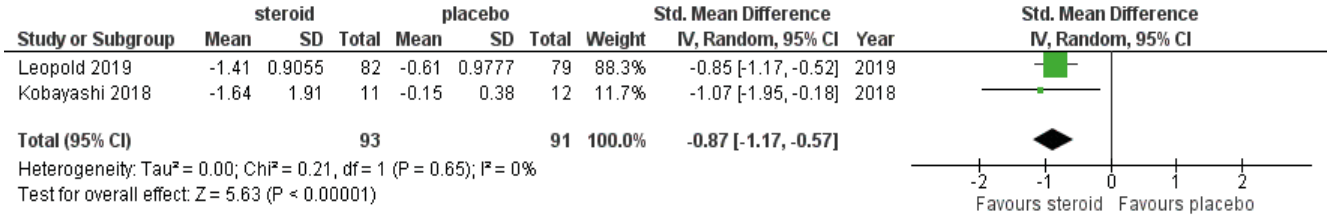


Figura 6.1.5.13. "Forest plot" do efeito do corticosteroide nasal versus placebo na proporção de respondedores na redução da pontuação do pólipo nasal.

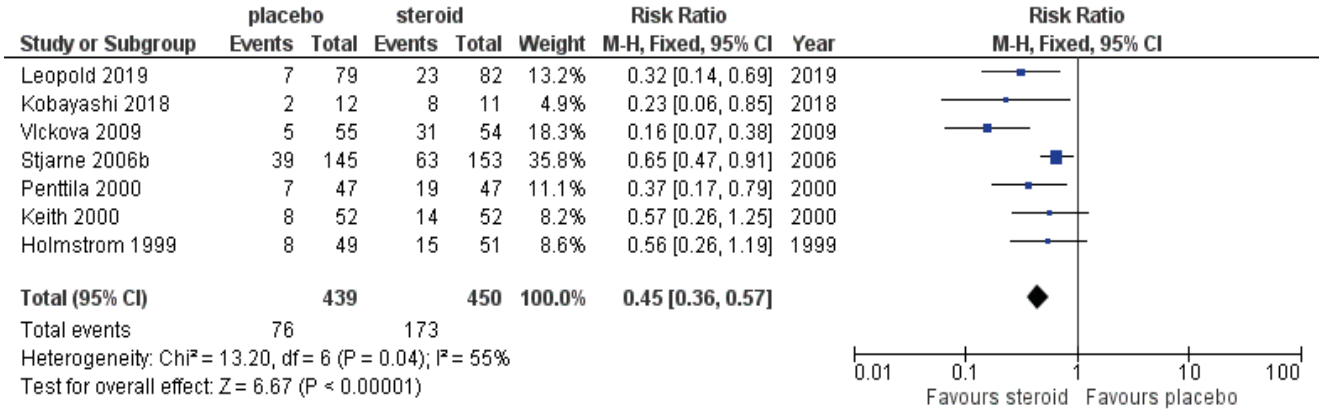
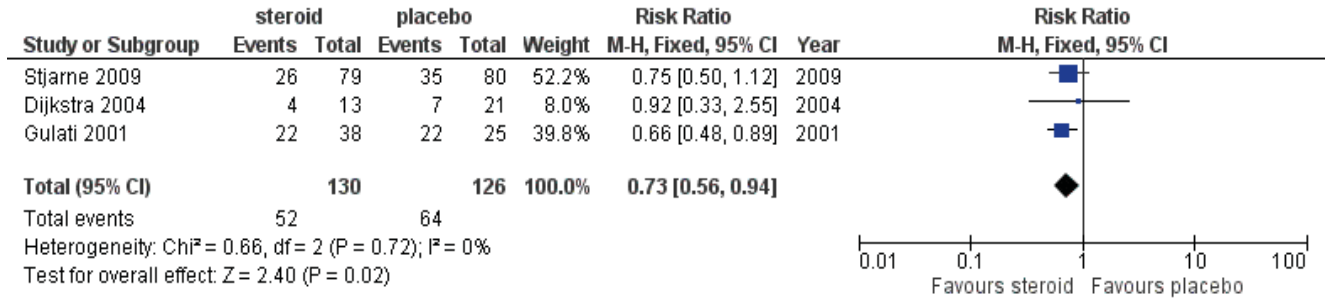


Figura 6.1.5.14. "Forest plot" do efeito do corticosteroide nasal versus placebo na prevenção da recorrência do pólipo nasal após cirurgia sinusal em pacientes com RSCcPN.



mo-hipófise-adrenal avaliada em quatro estudos constatou que o cortisol sérico[72, 85, 100] e o cortisol livre urinário de 24 horas[103] permaneceram inalterados, sem diferença do grupo placebo. Nenhum paciente de ambos os grupos apresentou insuficiência adrenal clínica. Os esteroides nasais não aumentaram a pressão intraocular e não causaram catarata[73]. Isso foi concordante com uma revisão sistemática de studos controlados que também concluiu que os corticosteroides nasais não afetam a pressão intraocular ou a opacidade da lente[115]. Não houve diferença entre esteroides nasais e placebo em exacerbação da asma[95] e rinossinusite bacteriana aguda[95, 116], embora um estudo tenha descrito mais infecções[117].

6.1.5.7. Conclusão

Existem evidências de alta qualidade de que o uso prolongado de corticosteroides nasais é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com RSC. Ele tem impacto nos sintomas nasais e na melhoria da qualidade de vida, embora o efeito no SNOT-22 seja menor que a diferença mínima clinicamente importante O tamanho do efeito na sintomatologia é maior no paciente com RSCcPN (SMD -0,93, IC 95% -1,43 a -0,4 4) do que no paciente com RSCsPN (SMD -0,30, IC 95% -0,46). A metanálise não mostrou diferença entre os diferentes tipos de corticosteroides nasais. Embora na metanálise análise de doses maiores e alguns métodos distintos parecem ter um maior efeito na sintomatologia, existem poucas comparações diretas entre eles. Para rinossinusite crônica com polipose nasal, os corticosteroides nasais reduzem o tamanho do pólipo nasal. Quando administrados após cirurgia endoscópica dos seios, os corticosteroides nasais evitam a recorrência do pólipo. Os corticosteroides nasais são bem tolerados. A maioria dos eventos adversos relatados tem gravidade leve a moderada.

Os corticosteroides nasais não afetam a pressão intraocular ou a opacidade do cristalino. O comitê diretor do EPOS2020 recomenda o uso de corticosteroides nasais em pacientes com RSC. Com base na qualidade baixa a muito baixa das evidências de doses mais altas ou em diferentes métodos de aplicação e na escassez de comparações diretas, o comitê de direção não pode aconselhar o uso de doses mais altas ou de alguns métodos de aplicação.

Figura 6.1.5.15. "Forest plot" do efeito do corticosteroide nasal versus placebo na proporção de pacientes com redução da pontuação do pólipo nasal em subgrupos de pacientes com RSC com e sem cirurgia sinusal.

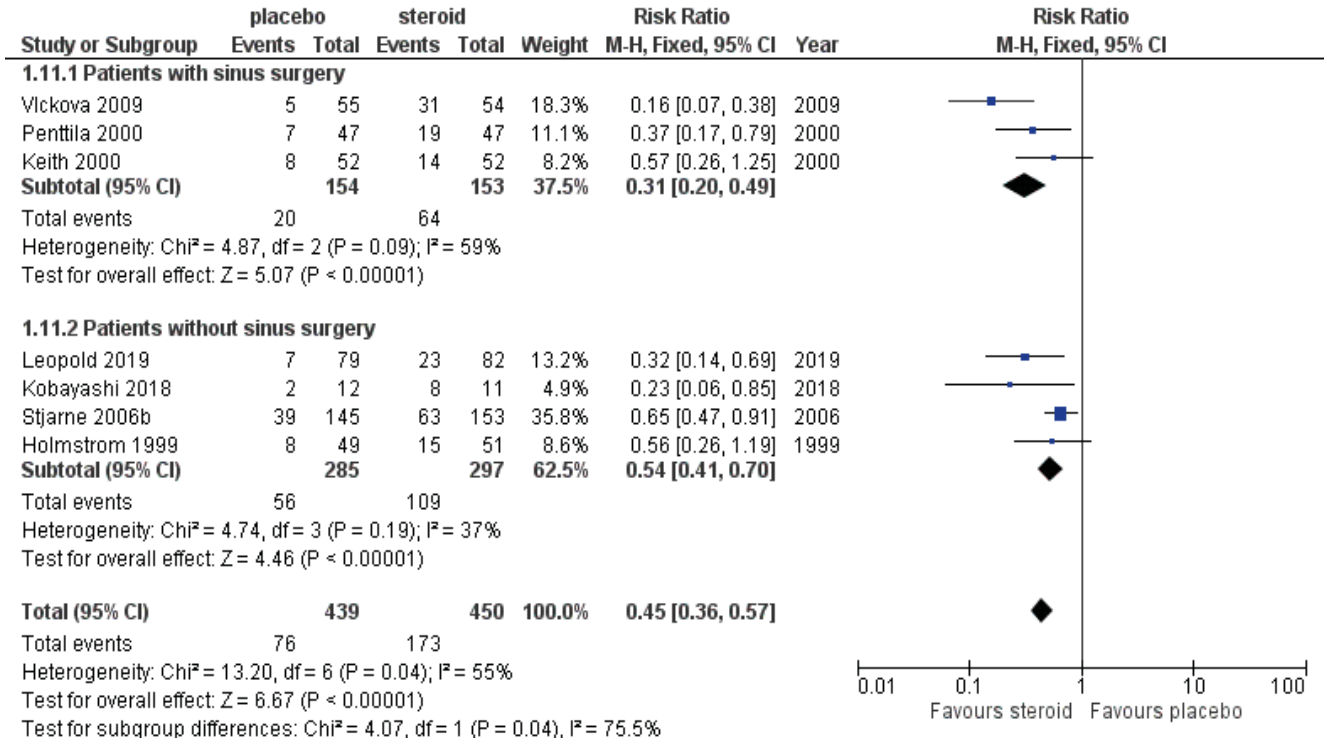
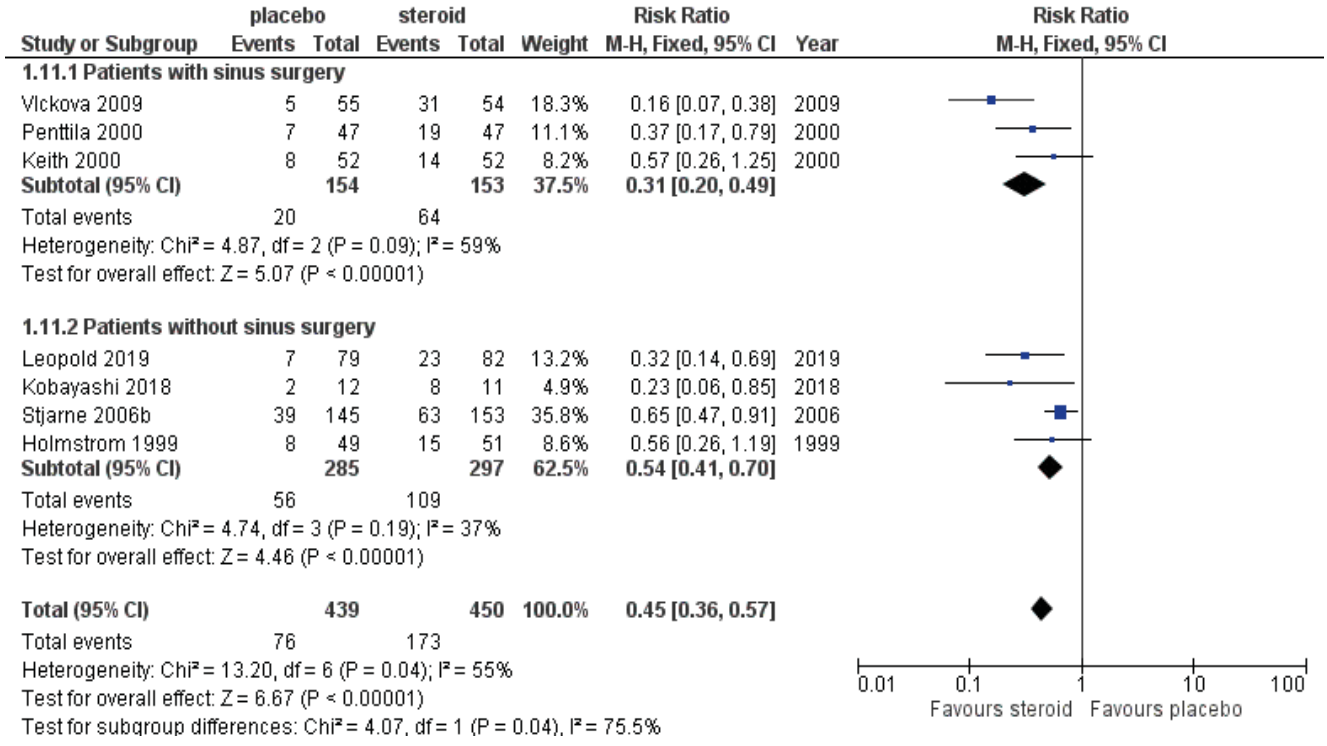


Figura 6.1.5.16. "Forest plot" do efeito do corticosteroide nasal versus placebo na proporção de pacientes com RSC com epistaxe.



6.1.6 Implantes com liberação de corticosteroides

6.1.6.1 Implantes com liberação de corticosteroides após cirurgia endoscópica dos seios paranasais, resumo das evidências

Os stents, espaçadores e curativos com liberação de esteroides podem melhorar a administração local de medicamentos imediatamente após a cirurgia endoscópica dos seios paranasais ou serem colocados no consultório em pacientes pós-operatórios. A colocação imediatamente após a cirurgia será discutida no capítulo 6.2.7.4.

6.1.6.2 Implantes com corticosteroides no consultório, resumo das evidências

Além dos estudos pós-operatórios, dois estudos avaliaram o efeito do implante sinusal com corticosteroide, fornecendo 1350 µg de furoato de mometasona (MF) no etmoide de pacientes com polipose recorrente após cirurgia sinusal por aproximadamente 90 dias[118, 119], bem como o acompanhamento de Han[120]. Tanto o grupo tratado como o grupo placebo também usaram 200µg de spray nasal de furoato de mometasona uma vez ao dia (Tabela 6.1.6.1.) Alguns dos parâmetros podem ser combinados para os dois estudos: a mudança da linha de base para o dia 90 no escore de

Figura 6.1.6.1. "Forest plot" do efeito de implantes de corticosteroides versus placebo na mudança da linha de base até o dia 90 na pontuação de obstrução / congestão nasal em pacientes com RSC.

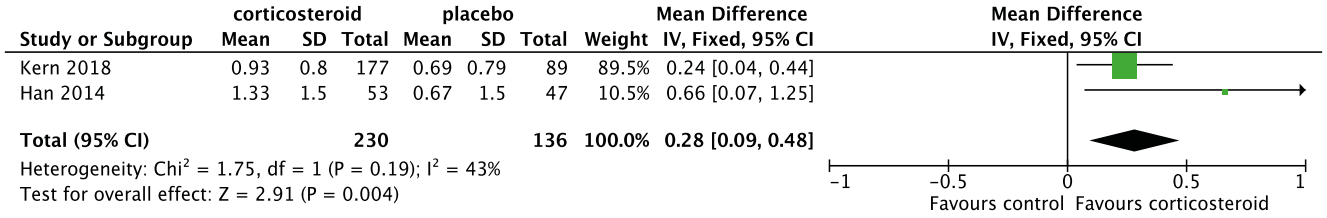


Figura 6.1.6.2. "Forest plot" do efeito de implantes de corticosteroides versus placebo na mudança da linha de base até o dia 90 na pontuação de pólipo nasal bilateral (NPS) em pacientes com RSC.

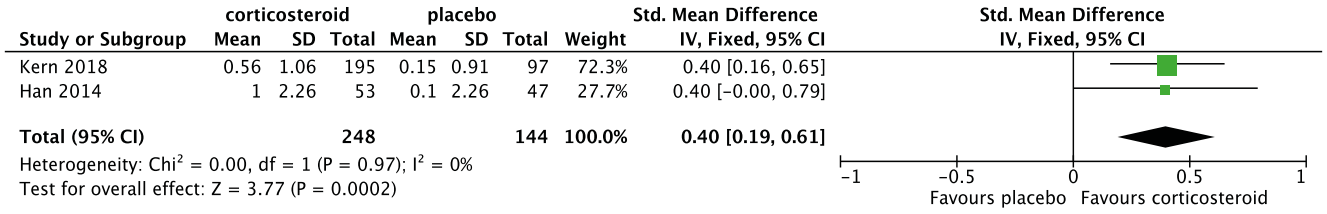


Figura 6.1.6.3. "Forest plot" do efeito de implantes de corticosteroides versus placebo na redução(%) da indicação da cirurgia sinusal no dia 90 .

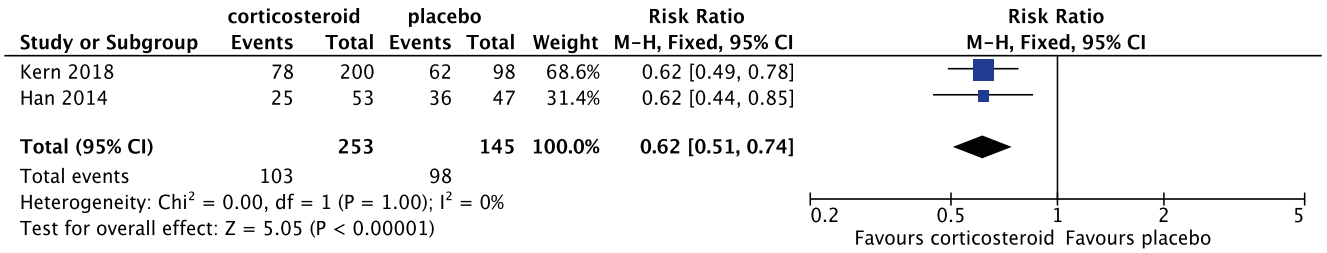


Figura 6.1.7.1. "Forest plot" do efeito da terapia por curto prazo de corticosteroides sistêmicos versus placebo na pontuação total (%) de sintomas 2-3 semanas após o início do tratamento em pacientes com RSC no dia 90.

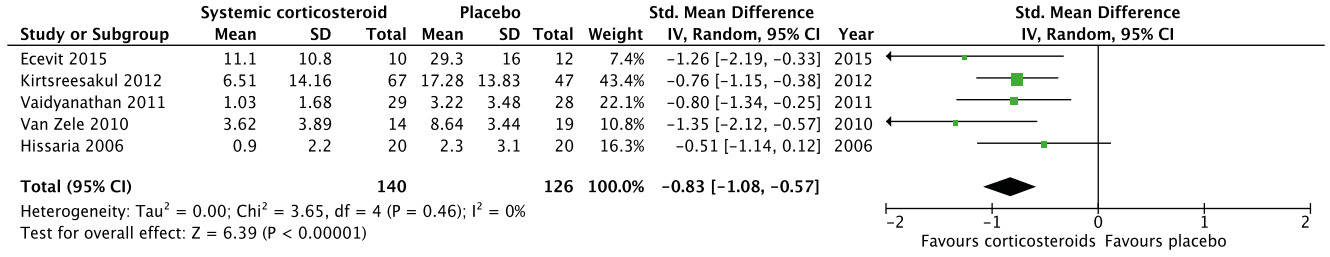


Tabela 6.1.6.1. Implantes eluidores de corticosteroides para o tratamento em consultório de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Kern 2018[118]	ECPCP	301 Pacientes com RSCcPN	• Stent embebido com droga bioabsorvível que libera 1350µg de furoato de mometasona durante por aproximadamente 90 dias durante 60 dias e spray nasal de furoato de mometasona 200µg uma vez ao dia(n = 201) • Stent de placebo sem droga bioabsorvível e spray nasal de furoato de mometasona de 1350 µg uma vez ao dia (n = 100)	• Mudança da linha de base para o dia 30 e dia 90 na pontuação de obstrução / congestão nasal (0-3) • Mudança da linha de base até o dia 90 no tamanho do pólipo bilateral (0-8) determinado por painel cego independente • Pacientes indicados para cirurgia sinusal no dia 90 (%) • Mudança da linha de base até o dia 90 de obstrução do seio etmoidal (0-100) por painel independente cego • Mudança desde o início até o dia 90 no sentido do olfato (0-5) e dor facial (0-5) • Eventos adversos	• Todos os resultados foram significativamente melhores no grupo do stent furoato de mometasona do que no grupo do stent placebo, exceto com dor facial. • Nenhuma diferença nos eventos adversos
Forwith 2016[120]	ECPCP (Acompanhamento de Han 2014 [119])	100 pacientes com RSCcPN	• Stents farmacológicos bioabsorvíveis que liberam 370µg de furoato de mometasona ao longo de aproximadamente 30 dias (n = 53) • Stents placebo (n = 47)	• • Mudança na linha de base para a pontuação de obstrução / congestão do dia (0-3) (subconjunto de pacientes) em 6 meses • Mudança na linha de base no grau de pólipo bilateral (0-4) em 6 meses • Pacientes indicados para CENS em 6 meses (%) • Alteração na linha de base da obstrução do seio etmoidal (0-100) em 6 meses • Eventos adversos	Aos 6 meses, os pacientes tratados em comparação com os tratados com placebo teve: • Redução significativa na obstrução do seio etmoidal (p <0,001) e grau de pólipo bilateral (p = 0,018) • Mudança significativamente menor da CENS
Han 2014[119]	ECPCP	100 pacientes com RSCcPN	• Stents embebidos com drogas bioabsorvíveis que liberam 1350µg de furoato de mometasona durante aproximadamente 90 dias por 60 dias e spray nasal de furoato de mometasona 200µg uma vez ao dia (n = 53) • Stent de placebo embebidos com droga bioabsorvível e spray nasal de furoato de mometasona de 1350 µg uma vez ao dia (n = 47)	• Mudança da linha de base para a pontuação de obstrução / congestão do dia (0-3) (subconjunto de pacientes) nos dias 7, 14, 30, 45, 60 e 90 • Mudança da linha de base no grau de pólipo bilateral (0-4) nos dias 7, 14, 30, 45, 60 e 90 • Pacientes com indicação de CENS e intervenção no dia 90 (%) • Alteração da linha de base da obstrução do seio etmoidal (0-100) nos dias 7, 14, 30, 45, 60 e 90 • Eventos adversos • Segurança ocular	• Redução significativa na obstrução / congestão (dias 30 e 90), grau de pólipos, obstrução do seio etmoidal • Sem diferenças significativas nos eventos adversos ou segurança ocular

RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECRCP, duplo-cego randimizado controlado por placebo

obstrução / congestão nasal (0-3), avaliada por sete dias antes das visitas à clínica, mostrou diferença média de 0,28 (IC95% 0,09, 0,48); 366 participantes; dois estudos (I2 = 43%), menor = melhor, indicando menos sintomas de obstrução / congestão nasal nos pacientes que foram tratados com implante sinusal com corticosteroide do que o placebo (Figura 6.1.6. 1).

A mudança da linha de base para o dia 90 no grau bilateral do pólipo (08 / 0-4) mostrou uma diferença média padrão de 0,40 (IC 95% 0,19, 0,61); 392 participantes; dois estudos; I2 = 0%), menor = melhor, indicando menos doença nos pacientes que foram tratados com implante de corticosteroide sinusal do que o placebo (Figura 6.1.6.2).

Os pacientes indicados para cirurgia sinusal no dia 90 (%) apresentaram OR de 0,37 (IC 95% 0,23, 0,61); 398 participantes; dois estudos (I2 = 0%), indicando menor probabilidade dos pacientes tratados com implante no seio do que os paciente que receberam placebo precisar de cirurgia sinusal (Figura 6.1.6.3).

Em um estudo[118], o sentido do olfato (escala 0-5) e dor facial (escala 0-5) também foram avaliados. Houve uma melhora significante na diferença média da sensação de olfato - 0,46 (IC 95% -0,85; -0,06) nos pacientes que foram tratados com implante sinusal com liberação de corticosteroides em comparação com o placebo. Não foram encontradas diferenças nos escores de dor facial.

6.1.6.3 Segurança de implantes com liberação de corticosteroides

A maioria dos estudos de segurança foi realizada diretamente após a cirurgia e os dados completos de segurança são discutidos no capítulo 6.2.7.3. Nenhum dos estudos mostrou impacto na segurança ocular[119, 121, 122]. Os eventos adversos locais (relacionados a medicamentos) foram limitados e não foram relatados com mais frequência no grupo tratado com implante de corticosteroides do que no grupo placebo.

6.1.6.4 Conclusão

A colocação de implantes sinusais com liberação de corticosteróides no etmóide de pacientes com polipose recorrente após cirurgia sinusal tem um impacto significante, porém pequeno (0,3 na

escala 0-3) na obstrução nasal, mas reduz significantemente a necessidade de cirurgia [odds ratio (OR) 0,34] e o escore do pólipo nasal. Com base na qualidade moderada a alta das evidências, o grupo diretor considerou o uso de implantes sinusais com liberação de corticosteróides no etmóide como uma opção. São necessários mais estudos, incluindo dados de segurança a longo prazo.

6.1.7 Ciclos curtos de corticosteroides sistêmicos

Um ciclo curto de corticosteroide sistêmico, com ou sem tratamento com corticosteroide local, resulta em uma redução significativa no escore total dos sintomas e no escore de pólipo nasal em pacientes com RSCcPN

6.1.7.1 Resumo da evidência

Ciclos curtos de corticosteroides sistêmicos (7-21 dias), geralmente combinados com corticosteroides locais, são um tratamento amplamente utilizado para rinossinusite crônica com pólipos nasais. Os corticosteroides sistêmicos reduzem a resposta inflamatória e podem reduzir o tamanho dos pólipos nasais. Curiosamente, especialmente a inflamação da mucosa olfatória é reduzida, frequentemente resultando em uma rápida melhoria na olfação (dias) sem alteração visual no volume do pólipo.

Nesta análise, apenas os estudos que comparam um ciclo curto de corticosteroides sistêmicos usando um delineamento EDCPCR estão incluídos. Foram utilizadas diferentes formas de corticosteroides sistêmicos (Tabela 6.1.7.1. para comparação de corticosteroides), embora a maioria dos estudos tenha utilizado prednisolona. Em sete EDCPCRs, um ciclo curto de corticosteroides sistêmicos, às vezes combinado com corticosteroides locais, foi comparado ao placebo [4, 123-128] (Tabela 6.1.7.2.). Todos os estudos foram realizados em pacientes com RSC cPN. Não temos conhecimento de nenhum ECR com corticosteroide sistêmico na RSCsPN. Cinco estudos avaliaram o efeito de metil prednisolona oral em doses variando de 25 a 60 mg por 7 a 20 dias [4, 124, 126-128]. Três estudos usaram apenas os corticosteroides sistêmicos [4, 124, 128] e dois estudos utilizaram uma forma de corticosteroide local após o ciclo sistêmico [126, 127]. Todos os cinco estudos mediram alguma forma de escore de sintomas 2-4 semanas após o início do tratamento (para Hissaria, tomamos o domínio nasal da Rhinosi-

Figura 6.1.7.2. "Forest plot" do efeito de um tratamento por curto prazo com corticosteroides sistêmicos versus placebo na pontuação total de sintomas 10-12 semanas após o início da terapia em pacientes com RSC.

	Systemic corticosteroid			Placebo				Std. Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI
Kirtsreesakul 2012	7.73	14.16	67	9.75	13.83	47	56.4%	−0.14 [−0.52, 0.23]
Vaidyanathan 2011	1.14	1.14	27	1.3	1.51	26	27.1%	−0.12 [−0.66, 0.42]
Van Zele 2010	7.62	3.89	14	7.94	3.44	19	16.5%	−0.09 [−0.78, 0.60]
Total (95% CI)			**108**			**92**	**100.0%**	**−0.13 [−0.41, 0.15]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.02, df = 2 (P = 0.99); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.38)

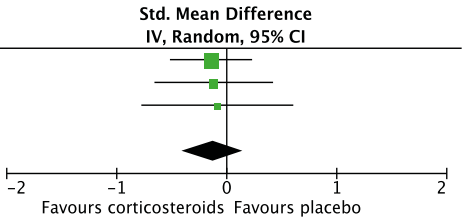


Figura 6.1.7.3. "Forest plot" do efeito de tratamento por curto prazo com corticosteróides sistémicos versus placebo na pontuação de pólipos 2-3 semanas após o início da terapia em pacientes com RSC.

	systemic corticosteroid			Placebo				Std. Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	Year
Ecevit 2015	2.2	0.42	10	2.8	0.49	12	19.9%	−1.26 [−2.19, −0.32]	2015
Kirtsreesakul 2012	1.92	1.37	67	3.13	1.09	47	32.4%	−0.95 [−1.35, −0.56]	2012
Vaidyanathan 2011	2.6	1.31	29	4.7	0.79	29	26.7%	−1.92 [−2.54, −1.29]	2011
Van Zele 2010	3.46	1.01	14	5.96	1.26	19	21.0%	−2.10 [−2.98, −1.22]	2010
Total (95% CI)			**120**			**107**	**100.0%**	**−1.51 [−2.12, −0.90]**	

Heterogeneity: Tau² = 0.26; Chi² = 9.86, df = 3 (P = 0.02); I² = 70%
Test for overall effect: Z = 4.88 (P < 0.00001)

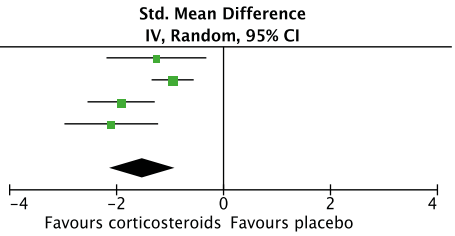


Figura 6.1.7.4. "Forest plot" do efeito do tratamento de curto prazo com corticosteroides sistêmicos versus placebo na pontuação de pólipos 10-12 semanas após o início em pacientes com RSC.

	systemic corticosteroid			Placebo				Std. Mean Difference	
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95% CI	Year
Kirtsreesakul 2012	1.79	1.37	67	2.22	1.09	47	55.9%	−0.34 [−0.71, 0.04]	2012
Vaidyanathan 2011	2.2	1.5167	27	3.2	0.7887	29	27.3%	−0.82 [−1.37, −0.28]	2011
Van Zele 2010	5.61	1.01	14	6.26	1.26	19	16.7%	−0.55 [−1.25, 0.16]	2010
Total (95% CI)			**108**			**95**	**100.0%**	**−0.51 [−0.80, −0.21]**	

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 2.08, df = 2 (P = 0.35); I² = 4%
Test for overall effect: Z = 3.40 (P = 0.0007)

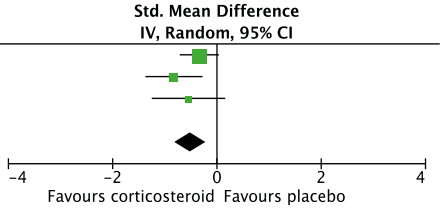
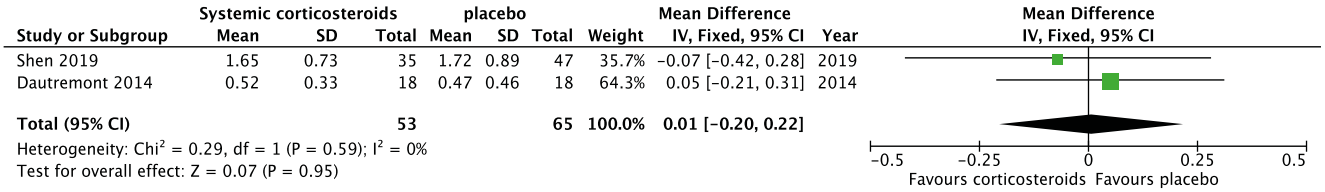


Figura 6.1.7.5. "Forest plot" do efeito no SNOT-22 de corticoterapia sistêmica por curto prazo no pós-operatório versus placebo 2-3 meses após a cirurgia em pacientes com RSC.



Quadro 6.1.7.1 Tratamentos curtos de corticosteroides sistêmicos para o tratamento de pacientes com CRSwNP.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Shen 2019[123]	ECPCP, pós operatório	100 pacientes com RSCcPN bilateral no pós-operatório (82 incluídos) estratificados por estratificação pelos eosinófilos dos tecidos (> 10 eosinófilos teciduais / HPF)	• Prednisolona oral 15mg 2x/dia 2 semanas combinadas com um spray nasal de 100µg de furoato de mometasona 1x/ dia (n=35) • Placebo duas vezes ao dia para 2 semanas combinadas com um spray nasal de 100µg de furoato de mometasona uma vez ao dia (n = 47)	• Sintomas cabeça cheia, olfato, tosse, obstrução nasal, dor de cabeça, mau cheiro, pressão facial, gotejamento pós-nasal e rinorreia (EVA) • SNOT-22 aos 1, 3 e 6 meses de pós-operatório • LKESs 2 semanas e 2, 3 e 6 meses no pós-operatório. • Avaliação de segurança e efeitos colaterais	• Não há diferenças nos sintomas e SNOT-22 em 1, 3 e 6 meses • LKES: tendência (0,05) aos 6 meses para todo o grupo, significativamente menor no grupo de prednisolona para o grupo com altos eosinófilos aos 3 meses e tendência aos 6 meses (sem correção para multiteste)
Ecevit 2015[124]	ECPCP	23 pacientes com RSCcPN bilateral	• Prednisolona 60 mg (60 comprimidos) por 7 dias, depois reduzida para 10 mg em dias alternados, parando no dia 17 (n = 11) • Placebo (6 comprimidos) durante 7 dias, depois reduzido para 1 comprimido em dias alternados, parando no dia 17 (n = 12)	• Sintomas (EVA) no dia 15-17 • Butanol com olfato (CCCRC) teste de limiar olfativo) dia 15-17 • Escore de polipos nasal dia 15-17 do PNIF • Eventos adversos	• Melhoria significativamente maior no grupo corticosteróide em comparação com o placebo na gravidade da doença, olfato e PNIF • Não há diferenças nos eventos adversos
Dautremont 2014[125]	ECPCP	36 pacientes com CSCcPN no pós-operatório	• Prednisona 30 mg/dia 7 dias e 1 espaçador dissolúvel embebido em 2 ml de triancinolona (40 mg/ml) e irrigação com budesonida de alto volume 1x/ dia (1 mg em 240 ml solução salina (n = 18) • Placebo diariamente por 7 dias e 1 espaçador dissolúvel embebido em 2 ml de triancinolona (40 mg / ml) e irrigação com alto volume de budesonida uma vez ao dia (1 mg em 240 ml de solução salina (n = 18)	• Endoscopia (escore LK) 1 semana, 3 semanas e 2 meses no pós-operatório. • SNOT-22 em 1 semana, 3 semanas e 2 meses no pós-operatório.	• Não há diferenças significativas nas pontuações endoscópicas médias ou na formiga SNOT-22 em nenhum dos momentos
Kirtsreesakul 2012[126]	ECPCP 3:2 randomizada	117 RSCcPN (114 incluído)	• Prednisolona oral 50 mg por dia durante 14 dias, seguida de spray nasal de furoato de mometasona (MFNS) a 200 microgramas duas vezes ao dia por 10 semanas (n = 67) • Placebo por 14 dias seguido por MFNS a 200 microgramas duas vezes ao dia por 10 semanas (n = 47)	• Gravidade da doença (escore de sintomas adicionado (0-7) para nariz entupido, coriza, espirros, prurido nasal, hiposmia, gotejamento pós-nasal, tosse e dor nasossinusal às 2, 7 e 12 semanas • Escore de pólipo nasal (0-6) • PEFR • Eventos adversos	O grupo tratado com prednisolona mostrou comparado ao placebo: • Melhorias significativamente maiores em todos os sintomas nasais, fluxo de ar nasal e tamanho do pólipo em 2 semanas • Melhorias significativamente maiores na maioria dos sintomas, fluxo de ar nasal e tamanho do pólipo em 7 semanas • Melhorias significativamente maiores no olfato, fluxo de ar nasal e tamanho do pólipo em 12 semanas

Quadro 6.1.7.1 Tratamentos curtos de corticosteroides sistêmicos para o tratamento de pacientes com CRSwNP. (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Vaidyanathan 2011[127]	ECPCP	60 RSCcPN (51 incluído)	• Prednisolona, 25 mg / dia por 2 semanas, seguidos de gotas nasais de propionato de fluticasona, 400µg 2x/dia, por 8 semanas, em seguida, spray nasal de propionato de fluticasona, 200µg 2x/dia por mais 18 semanas (n = 27) • Placebo por 2 semanas seguidas de gotas nasais de propionato de fluticasona, 400µg duas vezes ao dia, por 8 semanas, em seguida, spray nasal de propionato de fluticasona, 200µg duas vezes ao dia por mais 18 semanas (n = 24)	• RQLQ em 2 semanas e 6 meses • pontuação total de sintomas nasais em 2 semanas e 6 meses • escore de pólipos nasais (0-6) • PNIF • Respondedores com 28 semanas provação mais que MID) • Derivados de neurotoxina eosinófilos séricos • PCR de alta sensibilidade • Cortisol livre na urina durante a noite e corrigido para creatinina • 08:00 cortisol sérico • Teste de estimulação com 1µg ACTH em baixa dose • Marcadores de renovação óssea	A terapia com corticosteroides orais, seguida pela terapia com esteróides tópicos, em comparação com o corticosteróide nasal isolado, resultou em uma redução significativamente maior em: • % de respondentes em 28 semanas • RQLQ em 2 semanas • Escore total de sintomas nasais em 2 semanas • Escore de pólipo nasal em 2 e 10 semanas • PNIF em 2 semanas
Van Zele 2010[4]	ECPCP	33 RSCcPN	• Metilprednisolona oral (32 mg / dia nos dias 1 a 5; 16 mg / dia nos dias 6 a 10; 8 mg / dia nos dias 11 a 20) (n = 14) • Placebo, 20 dias (n = 19)	• Gravidade da doença, medida pelos sintomas avaliados pelo paciente (rinorreia anterior, obstrução nasal, gotejamento pós-nasal e perda do olfato) em 20 dias e 12 semanas. • Escore de pólipo nasal (0-8) • PNIF • Eosinófilos no sangue • ECP sérico, IL-5rα solúvel • ECP, IL-5, IgE, MMP9 e MPO em secreção nasal • Necessidade de cirurgia de resgate / esteróides nasal • Eventos adversos	Corticosteróides orais em comparação com placebo por 20 dias resultaram em: • sintomas reduzidos por 4 semanas • Escore reduzido de pólipos e PNIF por 55 dias
Hissaria 2006[128]	ECPCP	40 RSCcPN	• 50 mg de prednisolona uma vez ao dia por 14 dias (n = 20) • Placebo uma vez ao dia por 14 dias (n = 20)	• Sintomas nasais • RSOM-31 e domínio nasal de RSOM-31 em 2 semanas • Pontuação do pólipo • Ressonância magnética • Respondedores em 2 semanas	Resultados significativamente melhores de corticosteróide sistêmico em comparação com placebo para: • Sintomas nasais de congestão / bloqueio, coriza, espirros, diminuição da sensação de olfato e gotejamento pós-nasal mostraram melhora significativa após o tratamento com corticosteróides (p <0,05) em oposição ao placebo • RSOM-31 e domínio nasal do RSOM-31

CCCRC, Centro de Pesquisa Clínica Chemosensorial Conneticut; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; DBPCT, estudo duplo-cego controlado por placebo; ECP, proteína catiônica eosinofílica; IgE, imunoglobulina E; IL-5, interleucina-5; LK, Lund-Kennedy; LKES, escores endoscópicos de Lund-Kennedy; MFNS, spray nasal de furoato de mometasona; MID, diferença mínima importante; MMP9, metaloproteinase da matriz 9; MPO, mieloperoxidase; RM, ressonância magnética; PEFR, pico de vazão expiratória; PNIF, pico de fluxo inspiratório nasal; RSOM-31, resultado de rinossinusite Medida-31; RQLQ, Questionário de Qualidade de Vida com Rinoconjuntivite; SNOT, Teste de Desfechos Sino-nasais; EVA, escala visual analógica.

nusitis Outcome Measure-31 (RSOM-31)) e a metanálise mostrou um efeito significativo no escore total de sintomas (SMD -1,51 (IC 95% -1,08, -1,57); 266 participantes; quatro estudos; I2 = 0%) (p <0,00001) (Figura 6.1.7.1). No entanto, 10 a 12 semanas após o início do tratamento, a diferença não era mais significativa SMD –0,13 (IC 95% -0,41, 0,15); 200 participantes; 3 estudos; I2 = 0%), (p = 0,38) (Figura 6.1.7.2). Quatro estudos puderam ser incluídos em uma metanálise do escore do pólipo nasal nas 2-3 semanas após o início da terapia com corticosteroides. A metanálise mostrou um efeito significativo do tratamento com corticosteroide oral sobre o placebo: SMD -1,51 (IC 95% -2,12, -0,90); 237 participantes; quatro estudos; I2 = 70%; p <0,00001) (Figura 6.1.7.3).

Dez-doze semanas após o início do tratamento, a diferença ainda era significativa SMD -0,51 (IC 95% -0,80, -0,21); 203 participantes; três estudos; I2 = 4%), (p = 0,0007) (Figura 6.1.7.4).

Dois estudos (118 pacientes com RSC cPN no pós-operatório) avaliaram o uso pós-operatório de corticosteróides sistêmicos[123, 125]. Ambos os estudos não relataram diferenças significativas no SNOT-22 nos primeiros 2-3 meses após a cirurgia (Figura 6.1.7.5) e em Shen et al. até seis meses após a cirurgia. Shen et al. [123] encontraram um escore de endoscopia Lund-Kennedy significativamente menor no grupo de prednisona para o grupo de eosinófilos altos em três meses e uma tendência em seis meses (sem correção para multiteste).

Quadro 6.1.7.2 Dose equivalente de corticosteróide [869-872].

Dose equivalente	Esteroide
1.2mg	Betametasona (ação longa)
1.5mg	Dexametasona (ação longa)
8mg	Metilprednisolona (ação intermediária)
8mg	Triancinolona (ação intermediária)
10mg	Prednisona (ação intermediária)
10mg	Prednisolona (ação intermediária)
40mg	Hidrocortisona (ação curta)
50mg	Cortisona (ação curta)

Os efeitos adversos de ciclos curtos de corticosteroides sistêmicos podem incluir insônia, alterações de humor e alterações gastrointestinais. Ciclos de curto prazo de corticosteroides sistêmicos geralmente são seguros, mas há relatos de necrose avascular associada e alguns casos de varicela-zoster fatal em pacientes imunocompetentes [129]. Não está claro na literatura se a dose ou a duração dos corticosteroides sistêmicos são importantes. Nas vias aéreas inferiores, as evidências não são fortes o suficiente para revelar se os regimes de doses mais curtas ou mais baixas são geralmente menos efetivos do que os regimes de doses mais altas ou longas na asma ou, de fato, que estes últimos estejam associados a mais eventos adversos [130], embora na doença pulmonar obstrutiva (DPOC), existem dados de que ciclos mais curtos são igualmente eficazes [131]. Quando administrado a longo prazo, ou através de muitos ciclos repetidos, é possível desenvolver osteoporose [132].

6.1.7.2 Conclusão

Um ciclo curto de corticosteroide sistêmico, com ou sem tratamento com corticosteroide local, resulta em uma redução significativa no escore total dos sintomas e no escore de pólipo nasal. Embora o efeito no escore de pólipo nasal permaneça significativo até três meses após o início do tratamento, naquele momento não há mais efeito no escore dos sintomas. O grupo diretor do EPOS2020 considerou que 1-2 ciclos de corticosteroides sistêmicos por ano podem ser um complemento útil ao tratamento com corticosteroides nasais em pacientes com doença parcialmente ou não controlada. Um ciclo curto de corticosteroide sistêmico no pós-operatório não parece ter efeito na qualidade de vida.

6.1.8 Anti-histamínicos (orais e tópicos)

6.1.8.1 Resumo da evidência

O papel da sensibilização na RSC sPN não é claro (ver 5.1.2). É tentador especular que a inflamação alérgica no nariz predispõe o indivíduo atópico ao desenvolvimento de RSC. No entanto, os trabalhos que avaliam a atopia como fator de risco para RSC são conflitantes.

Não obstante a falta de evidências epidemiológicas sólidas para uma clara relação causal entre alergia e RSC, há alguma indicação de que a falha em abordar a alergia como fator contribuinte para a RSC diminui a probabilidade de sucesso de uma intervenção cirúrgica [133]. Em um estudo retrospectivo de vida real entre pacientes alérgicos submetidos à imunoterapia, aqueles que se sentiram mais ajudados pela imunoterapia foram os indivíduos com histórico de rinossinusite recorrente, e cerca de metade dos pacientes que fizeram cirurgia sinusal antes, acreditavam que a cirurgia sozinha não era suficiente para resolver completamente os episódios recorrentes de infecção [133].

Em um grande banco de dados retrospectivo alemão, os especialistas otorrinos (3,5%) e os clínicos gerais (2,2%) prescreveram baixas taxas de anti-histamínicos em pacientes com RSC sPN e taxas ligeiramente mais altas no RSC cPN (5,4% e 3,1%, respectivamente) [134].

Não há estudos avaliando o efeito de anti-histamínicos em pacientes com RSC sPN [135].

Há um estudo avaliando o efeito de anti-histamínicos em pacientes com RSC cPN [135, 136]

Haye et al. em um EDCPC, randomizou 45 pacientes com RSC cPN (dos quais 16 eram alérgicos) para receber 20 mg de cetirizina

Quadro 6.1.8.1 Anti-histamínicos para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Haye 1998[136]	ECR	45 pacientes com RSCcPN	• 20 mg de cetirizina por 3 meses (n = 23) • Placebo por 3 meses (n = 22)	• Escore total de sintomas em 4, 8 e 12 semanas • Dias com escore de sintomas ≤1 para obstrução nasal, rinorreia, espirros às 4, 8 e 12 semanas • Escore de pólipo em 4, 8 e 12 semanas	• Nenhuma diferença no total de sintomas • Cetirizina reduziu significativamente os dias com pontuação para espirros nasais e rinorreia ≤1 em todos os momentos e obstrução nasal na semana 8 • Sem alteração na pontuação do pólipo

RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECR, duplo-cego placebo controlado.

ou placebo por três meses (Tabela 6.1.8.1). Os autores relataram que a cetirizina reduziu os dias com uma pontuação para espirros nasais e rinorreia menor que uma entre 70-80% (rinorreia) e 80-90% (espirros) no grupo placebo para 90-100% no grupo tratado com cetirizina [136] em todos os momentos. No entanto, os dados de pacientes com alergias e aqueles sem, não foram relatados separadamente. Não houve efeito da cetirizina no tamanho do pólipo nasal [136].

6.1.8.1 Conclusão

A qualidade da evidência usando GRADE comparando anti-histamínicos com placebo foi muito baixa. As evidências tiveram avaliação rebaixada devido ao pequeno número de estudos e porque as medidas mais importantes de eficácia não foram relatadas. Não há evidências suficientes para decidir sobre o efeito do uso regular de anti-histamínicos no tratamento de pacientes com RSC.

6.1.9. Anti-leucotrienos

6.1.9.1 Resumo da evidência

Os cisteinil leucotrienos (CysLT) são uma classe de mediadores inflamatórios sintetizados por eosinófilos e mastócitos através da quebra do ácido araquidônico. Sabe-se que os CysLT desempenham um papel na fisiopatologia da rinite, asma e possivelmente também do RSC cPN, promovendo broncoconstrição, produção de muco, edema e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos. A superprodução de CysLTs e a regulação positiva do receptor foram demonstradas em rinite alérgica, asma e RSC com polipose nasal (RSC cPN) (5.1.2).

Não existem dados sobre a eficácia dos CysLT na RSC sPN. Existem dados limitados sobre a eficácia dos CysLT na RSC cPN, principalmente com montelucaste. Não há ECRs realizados em pacientes com RSC cPN com outros inibidores de CysLT, como zafirlukast, zileuton (inibidor da lipoxigenase) e pranlukast. Wentzel et al.[137] realizaram uma revisão sistemática em 2013, descrevendo dois ECRs controlados por placebo, dos quais apenas um era duplo-cego[138, 139] e três TRs não controlados por placebo[140-142], que incluíram um total de 179 pacientes com RSC cPN. O estudo de Mostafa indica que foi duplo-cego, mas nenhuma explicação de como o cegamento foi realizado é fornecida, os outros dois estudos não foram cegos. Os ECR não controlado por placebo compararam o montelucaste aos corticosteroides intranasais [140, 142] no pós-operatório e a combinação de montelucaste e corticosteroides nasais versus corticosteroides nasais isolados após um ciclo de esteroides orais [141]. Eles concluíram que os TRs controlados por placebo mostraram melhorias significativas nos sintomas e mediadores inflamatórios locais durante o período de tratamento de quatro a seis semanas em comparação com o placebo. Não foi possível combinar os dois estudos em uma metanálise. Os dois pequenos estudos que compararam o montelucaste aos corticosteroides nasais mostraram melhora semelhante em relação à linha de base nos dois tratamentos (Tabela 6.1.9.1.).

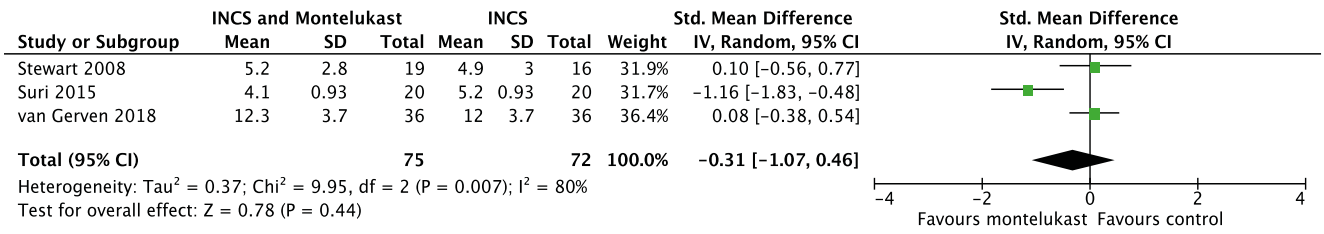
Dois estudos foram realizados após a publicação da revisão de Wentzel [137], ambos ensaios clínicos randomizados prospectivos, adicionando montelucaste oral ao tratamento regular. Suri et al. [143] randomizaram 40 pacientes adultos consecutivos com RSC cPN em dois grupos. Os indivíduos foram tratados com prednisolona oral por 14 dias e spray nasal de budesonida por oito semanas com ou sem montelucaste oral adicional. Os indivíduos tratados com montelucaste oral adicional relataram uma melhora estatisticamente significativa no escore geral dos sintomas, no olfato e nos espirros após oito semanas, que permaneceram nas quatro semanas após a interrupção do tratamento (Tabela 6.1.9.2.).

Van Gerven et al.[144] avaliaram a eficácia do montelucaste como um tratamento complementar ao spray intranasal de corticosteroides (INCS) em 72 pacientes pós-operatórios de RSC cPN por um ano. Eles não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento no escore total dos sintomas, escore de pólipo nasal e escore LMK. Eles concluíram que a adição de montelucaste ao CSIN não deve ser recomendada no tratamento de pacientes com RSCcPN no pós-operatório.

O grupo diretor do EPOS2020 não recomenda a adição de montelucaste ao corticosteroide nasal, mas faltam estudos que avaliem o efeito do montelucaste em pacientes que falharam em corticosteroides nasais.

Realizamos uma metanálise dos três estudos que avaliaram a adição de montelucaste ao CSIN no pós-operatório ou após tratamento com corticosteroide sistêmico por oito semanas. Não houve efeito adicional significativo da adição de montelucaste aos

Figura 6.1.9.1. "Forest plot" do efeito adicional de montelucaste em corticosteroides intranasais em 12 semanas para pacientes com RSCcPN.



Quadro 6.1.9.1 Montelucaste para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Schaper, 2011[139]	ECRM	24 pacientes com RSCcPN e asma (12 com N-ERD)	• Montelucaste 10 mg 1x/dia por 6 semanas (n = 24) • Placebo 1x/dia por 4 semanas (n = 24)	• Sintomas nasais (0-12) • Endoscopia nasal • Rinomanometria anterior • Olfatometria • Mediadores na secreção nasal e no sangue • Função pulmonar	• Pontuação total dos sintomas melhorou de 5,9 para 1,75 no grupo montelucaste e não no placebo. Sem comparação direta. Não há dados p/placebo • Redução significativa de edema, hipersecreção, bloqueio comparado ao placebo na endoscopia • Melhoria significativa no fluxo de ar nasal • Redução significativa de mediadores inflamatórios e eosinófilos na secreção nasal • Melhoria significativa da função pulmonar
Pauli, 2007[138]	ECR	30 pacientes com RSCcPN	• Montelucaste 10 mg 1x / dia por 4 semanas (n = 20) • Placebo 1x / dia por 4 semanas (n = 10)	• QVRS (questionário de qualidade de vida relacionado à saúde) em 4 semanas • Endoscopia nasal em 4 sem • ECP na secreção nasal em 4 semanas	• Redução significativa na maioria dos domínios do HRQL • Nenhuma diferença significativa no escore de endoscopia nasal ou ECP na secreção nasal

RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECR, estudo duplo-cego controlado por placebo; ECRM, estudo controlado por placebo, cego e único; ECP, proteína catiônica eosinofílica; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; Doença respiratória exacerbada por N-ERD e AINE.

Quadro 6.1.9.2 Montelucaste adicionado aos corticosteróides intranasais para o tratamento de pacientes com RSC..

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Van Gerven 2018[144]	ECR	72 RSCcPN pos-operatório	• RSCcPN Montelucaste 10 mg 1x/dia com furoato de mometasona 200 µg 2x/ dia por 1 ano (n = 36) • Furoato de mometasona RSCcPN 200 µg 2x/dia por 1 ano (n = 36)	• T5SS (T5SS) aos 3, 6 e 12 meses • Escore de pólipo nasal (NPS) aos 3, 6 e 12 meses • LMS aos 3, 6 e 12 meses • BAST 24 aos 3, 6 e 12 meses	• Não há diferença significativa entre os tratamentos para qualquer resultado medido
Suri 2015[143]	ECR	40 RSCcPN	• Montelucaste 10 mg por 8 sem + prednisolona 35 mg, reduzindo em 5 mg a cada segundo dia durante 14 dias + spray nasal de budesonida 2 doses para cada narina por 8 semanas (n = 20) • Prednisolona 35 mg, redução de 5 mg a cada segundo dia, durante 14 dias + spray nasal de budesonida, 2 doses medidas para cada narina por 8 semanas (n = 20)	• Sintomas totais e bloqueio nasal, dor de cabeça, dor facial, olfato, corrimento nasal e espirros (0-10) às 8 e 12 semanas	• Melhor efeito significativo do grupo montelucaste para sintomas totais (8 e 12 semanas), dor de cabeça (12 semanas), olfato (8 e 12 semanas) e espirros (8 semanas)
Stewart 2008[141]	ECR	38 RSCcPN (35 analisados)	• Montelucaste 10 mg por 8 sem + prednisolona 35 mg, reduzindo em 5 mg a cada segundo dia durante 14 dias + spray nasal de budesonida 2 doses para cada narina por 8 semanas (n = 20) • Prednisolona 35 mg, redução de 5 mg a cada segundo dia, durante 14 dias + spray nasal de budesonida, 2 doses medidas para cada narina por 8 semanas (n = 20)	• Sintomas totais e bloqueio nasal, dor de cabeça, dor facial, olfato, corrimento nasal e espirros (0-10) às 8 e 12 semanas • SF36	• Melhor efeito significativo do grupo montelucaste para dor facial (8 semanas), dor de cabeça (8 semanas), espirros (8 semanas) • Não há diferença significativa entre os tratamentos para qualquer resultado medido em 12 semanas • Sem diferença significativa SF36

BAST-24, Teste de Olfato de Barcelona 24 odores; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; LMS, pontuação de Lund-McKay; ECR, ensaio clínico randomizado; SF-36, formato curto 36; T5SS; Pontuação total de 5 sintomas.

corticosteroides intranasais após cirurgia [144] ou corticosteroides sistêmicos por duas semanas [141, 143] (Figura 6.1.9.1.).
Vários eventos neuropsiquiátricos foram relatados como eventos adversos dos anti-leucotrienos; no entanto, a evidência da associação é conflitante [145-148].

6.1.9.2 Conclusão

A qualidade da evidência usando GRADE comparando o montelucaste com placebo foi muito baixa. As evidências foram rebaixadas devido ao pequeno número de estudos e pacientes nos estudos e porque apenas um estudo foi duplo-cego. Com base nas evidências disponíveis, o grupo de orientação do EPOS2020 não tem certeza sobre o uso potencial de montelucaste na RSC e não recomenda seu uso, a menos que em situações em que

Tabela 6.1.10.1. Descongestionantes nasais para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Kirtsreesakul, 2016[152].	ECR	68 pacientes com RSCcPN	• Oximetazolina mais MFNS 2 sprays/ narina 2x/ dia, intervalo de 5 min entre cada medicamento por 4 semanas, seguido por 2 semanas apenas de MFNS (n = 34) • Placebo mais MFNS, 2 sprays/ narina 2x/ dia, intervalo de 5 min entre cada medicamento por 4 semanas seguido por 2 semanas apenas de MFNS (n = 34)	• Sintomas • Patência nasal • Tamanho do pólipo nasal • NMCCT foi avaliado em 4 e 6 semanas • Eventos adversos	• Combinação oximetazolina + MFNS significativamente mais eficaz que MFNS sozinho: • Sintomas de obstrução nasal e cheiro em 4 e 6 semanas • Patência nasal em 4 semanas • Tamanho do pólipo nasal em 4 e 6 semanas • NMCCT em 4 e 6 semanas • Sem sinais de rebote
Nikakhlagh 2016[165]	ECR	47 pacientes com RSC no pós-operatório	• Spray nasal adulto de cloridrato de xilometazolina 0,1% (n = 24) • Aerossol fisiológico salino estéril (n = 23)	• Escore de sintomas no dia 10 no pós-operatório	• Não há diferenças entre os grupos

ECR, ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; MFNS, spray nasal de furoato de mometasona; NMCCT, tempo de depuração mucociliar nasal.

os pacientes não tolerem corticosteroides nasais. Além disso, a qualidade da evidência comparando montelucaste com corticosteroide nasal é baixa. Com base nas evidências, o grupo diretor não recomenda a adição de montelucaste ao corticosteroide nasal, mas faltam estudos que avaliam o efeito do montelucaste em pacientes que falharam em corticosteroides nasais.

6.1.10 Descongestionantes

6.1.10 1. Resumo da evidência

O uso de descongestionantes tópicos tem potencial teórico para reduzir o edema da mucosa, induzindo vasoconstrição [149]. No entanto, o uso prolongado pode levar à rinite medicamentosa e a piores sintomas de obstrução nasal após descontinuar o descongestionante [150].

O descongestionamento nasal por si só não afeta o tamanho do pólipo nasal [151].

Dois ECRs foram realizados avaliando o efeito de descongestionantes locais no tratamento da RSC (Tabela 6.1.10.1). Kirtsreesakul et al. avaliaram em um EDCPC o efeito aditivo da administração de oximetazolina na terapia com corticoides nasais e se desenvolve congestão de rebote após o tratamento com oximetazolina em 68 pacientes com RSCcPN [152]. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1: 1 para receber oximetazolina mais spray nasal de furoato de mometasona (MFNS) ou placebo mais MFNS, dois sprays por narina duas vezes ao dia, com intervalo de cinco minutos entre cada medicamento por quatro semanas. Todos os pacientes foram tratados com MFNS, duas pulverizações por narina, duas vezes ao dia, durante duas semanas. Quatro semanas após o início do tratamento, o grupo oximetazolina-MFNS mostrou melhora significativamente maior no nariz entupido, hiposmia, pico de fluxo inspiratório nasal (PNIF), tempo de depuração mucociliar nasal (NMCCT) e escore total de pólipos nasais (NPS) do que o placebo MFNS grupo. Durante as duas semanas em que todos os pacientes foram tratados apenas com MFNS, ambos os grupos apresentaram melhora contínua em todas as variáveis de resultado, mas o grupo oximetazolinaMFNS ainda mostrou melhora significativamente maior no nariz entupido, hiposmia, NMCCT e NPS total, mas não PNIF, do que o placebo -MFNS no final do estudo. Não houve evidência de congestão de rebote após quatro semanas de tratamento com oximetazolina. Essa falta de congestão rebote quando descongestionantes nasais são combinados com corticosteroides nasais também foi demonstrada em dois estudos em rinite alérgica, onde o tratamento de 2-4 semanas com a combinação de descongestionante nasal e corticosteroide foi mais eficaz que o corticoide nasal sozinho e não mostrou congestão por rebote [153, 154]. No segundo estudo, Humphreys et al. compararam o descongestionante tópico, xilometazolina, com um spray salino em 47 pacientes no período pós-operatório imediato de CENS [155]. Os escores de sintomas da EAV no pós-operatório para obstrução nasal, rinorreia, dor, perda de olfato e sangramento avaliados no dia 10 do pós-operatório não mostraram diferença entre os grupos.

6.1.10.2 Conclusão

Há um pequeno estudo em pacientes com RSC cPN mostrando um efeito significativamente melhor da oximetazolina combinada com MFNS do que MFNS sozinho, sem induzir congestão por rebote [152]. Isso é consistente com os efeitos observados no tratamento da rinite alérgica, em que a combinação de corticosteroide nasal com descongestionante também parecia impedir a cogestão de rebote[153, 154]. Não houve efeito da xilometazolina em comparação à solução salina no período pós-operatório imediato[155]. Esta revisão encontrou um baixo nível de certeza de que a adição de descongestionante nasal aos corticosteroides intranasais melhora a sintomatologia na RSC. Embora o risco de congestão por rebote não seja mostrado neste estudo, o grupo diretor do EPOS2020 sugere, em geral, não usar descongestionantes nasais na RSC. Em situações em que o nariz está muito entupido, a adição temporária de um descongestionante nasal ao tratamento com corticosteroide nasal pode ser considerada.

6.1.11 Solução Salina

6.1.11.1 Sumário

A lavagem com soro fisiológico nasal é considerada um aspecto importante do manejo da RSC. A irrigação nasal com solução salina pode melhorar a função da mucosa nasal através de vá-

Tabela 6.1.11.1. irrigação salina nasal versus não irrigação para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Giotakis 2016[163]	ECP não cego	174 pacientes com RCSwNP (158 avaliados), pós-operatório	• 250 ml de solução Emser Salt® a 1,175% (EmsSalt) (n = 59) 2x/ dia por um ano • 250 ml de mistura de sal mineral isosmótico (IsoMix) (n = 58) 2x/ dia p/1 ano • Sem irrigação (n = 57) por um ano Todos os pacientes foram autorizados a usar spray nasal de budesonida em doses limitadas nos primeiros 6 meses e pomada nasal com corticóide e antibiótico nos primeiros 14 dias.	Aos 3, 6, 9 e 12 meses: • Sintomas nasais • AQLQ • Dias de trabalho perdidos • Condição pós-operatória da mucosa	• Resultados significativamente melhores em sintomas nasais e RQLQ entre irrigação e sem irrigação • Nenhuma diferença significativa em dias de trabalho perdidos e mucosa • Não há diferenças significativas entre o sal Emser e a mistura de sal mineral isosmótico
Nikakhlagh 2016[165]	ECP não cego	185 RSC patients	Após 3 semanas de antibióticos, os pacientes receberam: • Lavagem hipertônica (volume e frequência não é clara) por 3 meses • Lavagem isotônica por 3 meses • Lavagem hipertônica por 3 meses • Sem lavagem por 3 meses	Após 3 meses: • Porcentagem de pacientes com sintomas de dor de cabeça, dor de garganta, rinorréia, obstrução nasal, tosse, olfação, sensação de plenitude no rosto	• Isotônico foi mais eficaz que hipertônico, hipotônico e sem lavagem
Jiang 2014[179]	ECP, não cego, pós-operatório	185 pacientes submetidos ao CENS (110 avaliados)	• AAE para irrigação nasal diariamente por 2 meses a partir de 1 mês após o CENS (n = 36) • NS neutro diariamente por 2 meses a partir de 1 mês após o CENS (n = 35) • Sem irrigação nasal após a cirurgia (n = 39))	Dois meses após o CENS: • SNOT-20 • MCA2 médio • Limiar olfativo • UPSIT-TC • trânsito de sacarina • Tempo • pontuação endoscópica	• Não houve diferenças significativas nos escores SNOT-20 no pós-operatório, MCA2 médio, limiar olfativo, escores UPSIT-TC, tempo de trânsito de sacarina e escores endoscópicos entre os três grupos.
Freeman, 2008 [158]	Pareado automaticamente, ECR cego no pós-operatório	22 Pacientes com RSC	• Solução salina isotônica de 2 ml através de um dispositivo de atomização da mucosa em um lado do nariz, 3x/dia durante 6 semanas • Sem solução salina do outro lado do nariz	• Em 3 semanas e 3 meses: • Adesões, descarga, pólipos, crostas, edema (0-3) na endoscopia	• Efeito positivo significativo da atomização salina na descarga, sem outras diferenças
Liang 2008[175]	ECR, sem cegamento, pós-operatório	77 pacientes submetidos ao CENS	• Irrigação nasal pulsátil por 3 meses • Sem tratamento	Com 2 semanas e 1, 2 e 3 meses de pós-operatório: • pontuação dos sintomas • pontuação na endoscopia	• Nenhum efeito significativo de irrigação nasal para todo o grupo • Efeito positivo significativo da irrigação nasal em pacientes com RSC leve, mas não com RSC grave (com base na TC > LM> 12)
Pinto 2006[178]	Pós-operatória, ECR, duplo cego para sprays	60 pacientes com história de sinusite frequente após CENS	• NS (n = 20) 4x/ dia, duas baforadas de cada lado, nos primeiros 5 dias de pós-operatório. • HS tamponado (n = 20) 4 vezes por dia, 2 baforadas de cada lado, nos primeiros 5 dias pós-operatórios. • Ou sem spray (n = 20)	• Por 5 dias: • Sintomas (obstrução / congestão nasal, secreção nasal / gotejamento pós-nasal, dor / pressão, dor de cabeça e problemas para dormir / insônia) (0-4) • Medicação para dor	• Descarga nasal significativamente mais alta no grupo da solução salina hipertônica em comparação com os outros grupos • Nenhuma outra diferença significativa
Heatley 2001[177]	ECR, sem cegamento	150 pacientes com RSC (128 completaram o estudo)	• Irrigação nasal com seringa com solução salina hipertônica por 2 semanas • Irrigação nasal com pote de irrigação nasal com solução salina hipertônica por 2 semanas • Massagem reflexológica por 2 semanas	• RSOM-31 em 2 semanas • SF-36 em 2 semanas • Uso de medicação em 2 semanas	• Não há diferenças significativas entre os grupos

RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, Rinossinusite crônica com pólipos nasais; TC, tomografia computadorizada; AAE, água ácida eletrolisada; CENS, cirurgia endoscópica nasossinusal funcional; HS, solução salina hipertônica; LM, Lund-Mackay; NS, solução salina normal; ECR, ensaio clínico randomizado; RSOM-31, resultado de rinossinusite Medida-31; SF-36, Formulário curto 36.

rios efeitos fisiológicos, incluindo remoção mecânica de muco e crostas, melhora da depuração da mucosa nasal, melhora da atividade do batimento ciliar, interrupção e remoção de antígenos, biofilmes e mediadores inflamatórios e aumento da hidratação da camada sol. Além disso, a solução salina pode ser o meio para fornecer volume suficiente para transportar a medicação para o seio. No entanto, há pouco consenso sobre o melhor método de irrigação e a tonicidade (concentração) da solução salina, nem sobre o volume (baixo ou alto), pressão (baixa ou alta) e frequência, dispositivos e posição da cabeça ao lavar.

Esta revisão sistemática identificou 33 estudos de ECR (14 na fase pós-operatória após CENS) avaliando o impacto das irrigações / spray de soluções salinas nasais nos resultados clínicos da RSC adulta (Tabelas 6.1.1.1 - 6.1.11.10). Os estudos foram muito diferentes em delineamento, duração e aferição de resultados. Vinte estudos relataram um efeito positivo de alguma forma de irrigação com solução salina [156-175]. Oito não relataram efeito [158, 176-182] e em cinco estudos o efeito comparado à linha de base não foi mencionado [183-187]. Seis estudos avaliaram o efeito de uma forma de irrigação com solução salina versus uma forma sem irrigação no nariz (Tabela 6.1.11.1). Os estudos não puderam ser combinados em uma metanálise. Quatro estudos mostraram nenhum ou quase nenhum efeito (por exemplo, em um sintoma) da irrigação com solução salina. Os dois estudos mais recentes [163, 165] mostraram um efeito positivo significativo da irrigação com solução salina isotônica versus nenhuma irrigação. As diferenças entre os estudos positivo e negativo não são muito claras, mas as possíveis razões para elas podem ser a duração do tratamento / avaliação (os estudos positivos tiveram uma duração média de 7,5 meses (3-12 meses), os negativos de seis semanas (1-13 semanas).

Em conclusão, estudos avaliando uma forma de irrigação com solução salina versus uma forma sem irrigação do nariz não levam a uma conclusão simultânea. Mais estudos são necessários para analisar melhor essa importante questão para pacientes e profissionais.

6.1.11.2 Qual é o melhor método?

Dois estudos avaliaram diferentes métodos de aplicação de solução salina. Um estudo prospectivo cruzado avaliou a eficácia de três métodos de irrigação nasal (spray nasal, nebulização com RinoFLow e ducha nasal enquanto se ajoelhava com a cabeça no chão) na distribuição de solução salina na cavidade nasal e seios paranasais [188]. Os autores mostraram que duchas nasais são mais eficazes na distribuição de solução de irrigação para o seio maxilar e recesso frontal, mas todas as técnicas foram capazes de alcançar a cavidade nasal anterior e posterior em pacientes pós-CENS e indivíduos saudáveis. O spray e o nebulizador foram incapazes de penetrar em qualquer um dos seios ou no recesso frontal nos controles. No entanto, o efeito sobre os sintomas não foi medido. Um estudo em 86 pacientes com RSC comparou uma garrafa de espremer (Squeeze Bottle) com um spray nasal por um mês e não encontrou diferenças entre o escore SNOT-22, Escala de sintomas nasal e sinusal (NSS) ou Endoscopia perioperativa sinusal (POSE) entre as duas formas de administração [162]. Apesar do estudo ter mostrado uma melhora significativa em ambos os grupos, não houve diferença entre os pacientes tratados com a garrafa de espremer em comparação ao spray nasal de solução salina (Tabela 6.1.11.2). O mesmo foi mostrado por Salib et al. que avaliaram um spray nasal de alta pressão e baixo volume e um sistema de aplicação de solução salina de alto volime e baixa pressão após uma cirurgia funcional endoscópica sinusal e não encontraram diferenças no SNOT-22 e apenas uma diferença de pontos no tempo no escore LK a favor de alto volume [189]. Os estudos não puderam ser combinados em uma metanálise por causa de dados insuficientes. Para concluir, embora as duchas nasais tenham se mostrado mais eficazes na distribuição da solução de irrigação para os seios da face, não há estudos que mostrem que os duchas nasais também são mais eficazes na redução dos sintomas e sinais de RSC.

A irrigação nasal com solução salina isotônica ou Ringer lactato é um tratamento eficaz em pacientes com SRC.

6.1.11.3 Qual é o melhor conteúdo?

Seis estudos avaliaram as diferenças entre solução salina hipertônica e normal [157, 161, 163, 165, 178, 184] (tabela 6.1.11.3). Três estudos (325 pacientes) encontraram, em geral, melhores resultados com solução salina isotônica do que hipertônica [157, 165, 178]. Dois estudos (248 pacientes) não encontraram diferença [161, 163] e um estudo (60 pacientes) mostrou que o spray nasal hipertônico apresentou resultados significativamente melhores em congestão e tosse do que a solução salina isotônica [184].

Dois estudos [156, 159] avaliaram as diferenças entre o sal do Mar Morto e outra irrigação salina hipertônica sozinha [156] ou em combinação com dipropionato de fluticasona [159]. Os estudos mostraram que a solução salina hipertônica sozinha foi menos eficaz que os outros dois tratamentos. Um estudo em 74 pacientes com RSC logo após a CENS avaliou as diferenças entre a irrigação com solução salina isotônica (n = 25) com irrigação com Ringer lactato (n = 26) e irrigação nasal com solução salina hipertônica (n = 23) por seis semanas (161). O Ringer lactato resultou em uma redução significativamente maior na pontuação total dos sintomas SNOT e EVA (escala visual analógica) em seis semanas em comparação às outras duas irrigações. Em conclusão, em geral, os estudos não mostram que a lavagem com solução salina hipertônica é mais eficaz do que com solução salina isotônica. Existe um estudo pós-operatório que mostra que a irrigação com solução de Ringer lactato é mais eficaz que a irrigação com solução salina isotônica e hipertônica [161].

6.1.11.4 Qual a melhor temperatura?

Um estudo comparou uma única irrigação salina à temperatura ambiente com irrigação com solução salina a 40 graus Celsius no tempo de transporte mucociliar e obstrução nasal e não encontrou diferenças [164] (Tabela 6.1.11.4).

6.1.11.5 As adições ajudarão?

6.1.11.5.1 Shampoo antisséptico/mucolítico/para bebês

Três estudos avaliaram a adição de solução antisséptica / mucolítica de shampoo para bebê e mostraram pouca ou nenhuma diferença entre os grupos, mas foi relatado que o grupo de shampoo para bebês teve significativamente mais efeitos colaterais e mais pacientes interromperam a solução [160, 174, 183] (tabela 6.1.11.5). Além disso, demonstrou-se em pessoas saudáveis que causam congestão e perda reversível de odores [190].

6.1.11.5.2 Hialuronato de sódio em pacientes com RSC (RSC sPN e RSC cPN).

Seis estudos italianos EDCPC ou simples cego (os cegamentos muitas vezes não estão claramente descritos) avaliaram a adição de 9 mg de hialuronato de sódio à solução salina [166-168, 185, 186, 191]. Cinco estudos avaliaram a nebulização com um pequeno volume [167, 168, 185, 186, 191] e um estudo lavando com 250 ml. Os cinco estudos que avaliaram a nebulização em geral relataram resultados positivos; o estudo avaliou a adição de hialuronato de sódio a lavagem com solução salina e não encontrou, em geral, efeito significativo (Tabela 6.1.11.6).

Em conclusão, o hialuronato de sódio pode ter um efeito positivo nos sintomas pós-operatórios quando comparado ao spray salino. A adição de hialuronato sódico à lavagem com solução salina no pós-operatório não mostrou efeito em um estudo.

6.1.11.5.3 Mel na irrigação salina nasal

O mel é uma solução viscosa de açúcar supersaturada derivada do néctar coletado e modificado pela abelha Apis mellifera. O mel tem sido usado desde os tempos antigos como remédio no tratamento de feridas. O mel parece curar queimaduras de espessura parcial mais rapidamente do que o tratamento convencional (que incluía filme de poliuretano, gaze de parafina, gaze impregnada de soframicina, linho estéril e deixando as queimaduras expostas) e feridas pós-operatórias infectadas mais rapidamente do que antissépticos e gaze [192]. Em otorrinolaringologia, estudos têm investigado o efeito do mel e de outros produtos apícolas, como própolis e geleia real, em infecções orais, infecções do trato respiratório, em rinossinusite, amigdalectomia e cirurgia de cabeça e pescoço [193].

Três estudos [169, 170, 176] avaliaram a adição de mel à irrigação salina [169, 176] ou spray [170]. Nenhum dos estudos encontrou diferenças relevantes entre o grupo tratado com mel e o grupo placebo (Tabela 6.1.11.7). No entanto, em todos os estudos, os pacientes também receberam antibióticos orais e / ou corticosteroides nasais, o que reduz a possibilidade de encontrar diferenças significativas.

A adição de xilitol, hialuronato de sódio e xiloglucano à irrigação com solução salina nasal pode ter um efeito positivo.

Tabela 6.1.11.2. Métodos de irrigação nasal para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Macdonald 2015[162]	ECR mono-cego no pós-operatório	86 pacientes com RSC (55 RSCcPN) diretamente no pós-operatório	• Frasco de solução salina (n = 43) por 1 mês • Spray nasal salino (n = 43) por 1 mês	• SNOT-22 • POSE • Nasal and • sinus symptom scale (0-15)	• Melhoria significativa em ambos os grupos para SNOT-22, POSE, NSS • Não há diferença entre o grupo de tratamento
Salib 2013[189]	ECR mono-cego no pós-operatório	31 pacientes com RSC diretamente no pós-operatório (24 avaliados) (17 RSCcPN)	• Sterimar Isotonico 2 jatos/ 3x ao dia em uma narina por um período de 12 semanas após a cirurgia (n = 24). • Lavagem do seio nasal 120ml 3x/ dia em uma narina por período de 12 sem após a cirurgia. Todos os pacientes receberam 1 semana de antibióticos, esteróides nasais tópicos e 10 dias de esteróides orais em pacientes com polipose nasal.	Às 2, 4 e 12 semanas após a cirurgia: • SNOT-22 • pontuação LK	Às 2, 4 e 12 semanas: • Não há diferença no SNOT-22 • a qualquer momento • Diferença estatística para • Escore LK em 4 semanas e tendência em 2 semanas

RSC, Rinossinusite Crônica; ECRM, Ensaio Clínico Randomizado Controlado Mono-cego; RSCcPN, Rinossinusite crônica com pólipos nasais; SNOT-22, Teste de Resultado Sino-Nasal-22; POSE, escore perioperatório de endoscopia sinusal; Escala NSS, sintoma nasal e sinusal; Pontuação LK, pontuação Lund-Kennedy;

Tabela 6.1.11.3. Irrigação salina hipertônica versus isotônica para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Giotakis 2016[163]	RCT não cego	174 pacientes com RSCcPN (158 avaliados), pós-operatório	• 250 ml de solução Emser Salt® a 1,175% (EmsSalt) (n = 59) duas vezes ao dia por um ano • 250 ml de mistura de sal mineral isosmótico (IsoMix) (n = 58) duas vezes ao dia por um ano • Sem irrigação (n = 57) Todos os pacientes foram autorizados a usar spray nasal de budesonida em doses limitadas nos primeiros 6 meses e pomada nasal com corticóide e antibiótico nos primeiros 14 dias.	Aos 3,6,9 e 12 meses: • Sintomas nasais • RQLQ • Dias de trabalho perdidos • Condição pós-operatória da mucosa	• Resultados significativamente melhores • sintomas e RQLQ entre irrigação e sem irrigação • Nenhuma diferença significativa no trabalho perdido dias e mucosa • Nenhuma diferença significativa entre o sal de Emser e a mistura de sal mineral isosmótico

Tabela 6.1.11.3. Irrigação salina hipertônica versus isotônica para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Giotakis 2016[163]	RCT não cego	174 pacientes com RSCcPN (158 avaliados), pós-operatório	• 250 ml de solução Emser Salt® a 1,175% (EmsSalt) (n = 59) duas vezes ao dia por um ano • 250 ml de mistura de sal mineral isosmótico (IsoMix) (n = 58) duas vezes ao dia por um ano • Sem irrigação (n = 57) • Todos os pacientes foram autorizados a usar spray nasal de budesonida em doses limitadas nos primeiros 6 meses e pomada nasal com corticóide e antibiótico nos primeiros 14 dias	Aos 3,6,9 e 12 meses: • Sintomas nasais • RQLQ • Dias de trabalho perdidos • Condição pós-operatória da mucosa	• Resultados significativamente melhores sintomas e RQLQ entre irrigação e sem irrigação • Nenhuma diferença significativa no trabalho perdido dias e mucosa • Nenhuma diferença significativa entre o sal de Emser e a mistura de sal mineral isosmótico
Nikakhlagh 2016[165]	ECP não cego	185 RSC patients	• Após 3 semanas de antibióticos, os pacientes receberam: • Lavagem hipertônica (volume e • frequência não é clara) por 3 meses • Lavagem isotônica por 3 meses • Lavagem hipertônica por 3 meses • Sem lavagem por 3 meses	Após 3 meses: • Porcentagem de pacientes com sintomas de dor de cabeça, dor de garganta, rinorréia, obstrução nasal, tosse, olfação, sensação de plenitude no rosto	• Isotônico foi mais eficaz que hipertônico, hipotônico e sem lavagem
Low 2014[161]	ECR pós-operatório	74 pacientes com RSC logo após o pós-operatório	• Irrigação salina normal (n = 25) por 6 semanas • Irrigação com Ringer com lactato (n = 26) por 6 semanas • Irrigação nasal salina hipertônica (n = 23) por 6 semanas	Após 6 semanas: • SNOT-20 • Escores de sintomas (EVA) • Depuração mucociliar (MCC)	• Todos os grupos apresentaram melhora significativa em 6 semanas para SNOT e EVA • Ringer lactato significativamente melhor em 6 semanas do que as outras duas irrigações • Não há diferenças na MCC
Friedman 2012[159]	ECR	145 pacientes com RSC (114 avaliados)	• 20 ml de solução DSS hipertônica 2dd e spray nasal DSS (n = 59) por 4 semanas • 20ml de irrigação salina hipertônica 2dd e spray nasal + 1dd fluticasona 50 µg (n = 57) por 4 semanas	4 semanas • SNOT-20 • UPSIT • Endoscopia nasal • Rinometria acústica	• Melhoria significativa no SNOT-20 nos dois grupos • Não há diferenças significativas entre os grupos • Nenhuma diferença significativa em relação à linha de base ou entre os grupos para UPSIT, endoscopia nasal ou rinometria acústica
Culig 2010[184]	ECR	60 pacientes com RSC	• Spray nasal hipertônico (2,12%) (esteróide) 3-6 vezes ao dia por 2 semanas • Spray nasal salino normal (Sterimar) 3-6 vezes ao dia por 2 semanas	Após 1 e 2 semanas: • Rinorréia, congestão, tosse, dor de cabeça e sensibilidade da região sinusal à palpação após 1 e 2 semanas	• O spray nasal hipertônico obteve melhores resultados significativos em congestão (1 e 2 semanas) e tosse (em 2 semanas) do que a solução salina normal
Hauptman 2007[157]	ECRDC	80 pacientes com RSC	• Solução salina hipertônica tamponada (3%) 1 ml (10 pufs de 100 microlitros) na cavidade nasal mais obstruída uma vez • Solução salina normal (3%) 1 ml (10 pufs de 100 microlitros) na cavidade nasal mais obstruída uma vez	Efeito agudo em: • Sintomas de congestão nasal, obstrução nasal e queima / irritação nasal (0-10) • Rinometria acústica • (Alteração) MCT	• Solução salina normal resultou em significativamente menos congestão, obstrução nasal e queima / irritação que solução salina hipertônica • TCM foi significativamente melhor após solução salina normal, mas alteração no sinal do TCM. Melhor após hipertônica, • MCA2 significativamente melhor após salina normal
Friedman 2006[156]	ECRDC	57 pacientes com RSC (42 avaliados)	• Solução hipertônica de sal do mar morto (DSS) 2dd (n = 22) por 1 mês • Irrigação salina hipertônica 2dd (n = 20) por 1 mês	• RQLQ • Escore total de sintomas (0-48)	• RQLQ e escore total de sintomas significativamente melhor para DSS do que solução salina hipertônica

Tabela 6.1.11.3. Irrigação salina hipertônica versus isotônica para o tratamento de pacientes com RSC (continuação).

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Pinto 2006[178]	Pós-operatório, RCT, duplo cego para sprays	60 pacientes com história de sinusite frequente após CENS	• Solução salina normal (SN; n = 20) 4 vezes por dia, dois jatos de cada lado, nos primeiros 5 dias de pós-operatório. • Solução salina hipertônica tamponada (SH; n = 20) 4 vezes por dia, dois jatos de cada lado, nos primeiros 5 dias de pós-operatório. • Ou sem spray (n = 20)	• Sintomas (obstrução / congestão nasal, secreção nasal / gotejamento pós-natal, dor / pressão, dor de cabeça e problemas para dormir / insônia) (0-4) por 5 dias • Medicação para dor por 5 dias	• Significativamente mais secreções nasais no grupo hipertônico em comparação com os outros grupos • Nenhuma outra diferença significativa

RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECRDC, estudo duplo-cego controlado por placebo; ECR, ensaio clínico randomizado, duplo-cego; dd, dosagem diária; DSS, solução de sal do Mar Morto; CENS, cirurgia endoscópica dos seios da face; HDSS, sal hipertônico do mar morto; HS, solução salina hipertônica; MCA2, área transversal mínima 1; TCM, tempo de depuração mucociliar; NS, solução salina normal; ECR, ensaio clínico randomizado; RQLQ, Questionário de Qualidade de Vida com Rinoconjuntivite.

Tabela 6.1.11.4. Temperatura da solução salina nasal para irrigação no tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Nimsakul 2018[s164]	RCT não cego	23 pacientes com RSC	• 250 ml de solução salina à temperatura ambiente (n = 9) • 250 ml de solução salina a 40o C (n = 12)	• Tempo de trânsito da sacarina (STT) • PNIF • Resistência nasal total medida • por rinomanometria anterior • Volume nasal total medido por • rinometria acústica • Escore de obstrução nasal (0-5) • Escore de conforto respiratório (0-5) • Eventos adversos.	• Melhoria significativa no STT nos dois grupos • Não há diferenças entre os grupos • Não há diferenças em outros resultados

RSC, rinossinusite crônica; PNIF, pico de fluxo inspiratório nasal; ECR, ensaio clínico randomizado; STT, tempo de trânsito da sacarina.

Tabela 6.1.11.5. Irrigação salina com adição de solução de shampoo anti-séptico / mucolítico / bebê para pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Yu 2016[174]	ECRDC	43 pacientes com RSC (39 avaliados)	• HOCl de baixa concentração 30 ml duas vezes ao dia usando um dispositivo Salicid • Solução salina 30 ml duas vezes ao dia usando um dispositivo Sham Salicid	Às 1,2,4 e 8 semanas: • SNOT-20 • RSDI • Endoscopia (escore LK) • Eventos adversos	HOCl de baixa concentração versus salina resultou redução significativa • SNOT-20 em 2 e 4 semanas • Nenhum dos outros resultados • Eventos adversos não relacionados ao tratamento
Farag 2013[160]	ECRMC pós-operatório	40 pacientes com RSC imediatamente no pós-operatório	• Solução salina hipertônica de 120 ml 3x / dia até 4 meses após a cirurgia • 120 ml de solução de shampoo para bebê a 1% 3x / dia até 4 meses após a cirurgia	• RSOM-31 • SNOT-22 • Teste de olfação com limiar de álcool feniletílico (PEA) • Eventos adversos	• Diminuições significativas nas pontuações para as horas extras do SNOT-22 e do RSOM-31 para ambos os tratamentos, mas nenhuma diferença entre os tratamentos • Os limiares de PEA mostraram melhora, mas sem diferença entre os tratamentos • Grupo shampoo relatou significativamente mais efeitos colaterais e mais pacientes interromperam
Pigret 1996[183]	ECRMC pós-operatório	20 pacientes com RSCcPN após etmoidectomia endonasal endoscópica	• Água do mar pressurizada (volume pouco claro) (n = 10) 3x / dia • 10 ml de solução salina mais benzo-dodecínio (anti-séptico) mais oleossorbato (mucolítico) (n = 10) 3x / dia	• Peso residual das crostas nasais aos 21 ± 2 dias, secreções após 21 ± 2 dias • Escala analógica visual para obstrução nasal, rinorreia, cacosmia e dor facial	Não houve diferenças significativas, embora o peso médio da crosta residual tenha sido maior no grupo de água do mar pressurizada (1.756 ± 688 mg) do que no grupo de solução salina anti-séptica / mucolítica (932 ± 414 mg)

ECRDC, estudo duplo-cego controlado por placebo; LK, Lund-Kennedy; PEA, álcool feniletílico; RSDI, Índice de Incapacidade de Rinossinusite; SNOT, Teste de Resultado Sino-nasal; ECR, ensaio clínico randomizado; RSOM-31, resultado de rinossinusite Medida-31.

Tabela 6.1.11.6. Irrigação salina com adição de hialuronato de sódio para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Mozzanica 2019[166]	ECR	56 pacientes com RSCsPN no pós-operatório	• 250 ml de solução salina mais 9 mg de hialuronato de sódio duas vezes ao dia por 6 semanas (n = 26) • Solução salina duas vezes ao dia por 6 semanas (n = 30)	Com 3 e 6 semanas de pós-operatório: • SNOT-22 • NARIZ • Sintomas (EVA) • Pontuação LK	• Nenhuma diferença no SNOT-22, NOSE, sintomas e escore LK total em 6 semanas • Resultado significativamente melhor do escore NOSE em 3 semanas no grupo hialuronato de sódio • Resultado significativamente melhor para dor de cabeça e alteração do cheiro em três semanas no grupo hialuronato de sódio • Formação de cicatriz significativamente reduzida (3 e 6 semanas), crostas (3 semanas) e secreção (6 semanas)
Cantone 2016[191]	ECRDC	80 pacientes com RSC (40 alérgicos e 40 não alérgicos)	• 9 mg (3 mL) de hialuronato de sódio de alto peso molecular em 2 ml de solução salina administrada 2x/dia por 15 dias consecutivos por mês durante 3 meses consecutivos, usando uma ampola de nebulizador para ducha nasal (n = 40) • 2 ml de solução salina 2x/dia por 15 dias consecutivos por mês, 3 meses consecutivos, usando 1 ampola de nebulizador p/ ducha nasal (n = 40) Todos os pacientes usaram fuorato de Mometasona 200µg o.d. por 3 meses spray nasal	Aos 3 meses: • SF-36 • SNOT-22 • Obstrução (EVA) • Secreções nasais (EVA) • Pontuação LK	Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina em cima de MFNS para: • SF36 • SNOT-22 • Obstrução (EVA) • Corrimento nasal (EVA) • Pontuação LK
Cantone 2014[185]	ECRDC	124 RSCcPN (122 avaliados) no pós-operatório	• Nebulização intranasal de 9mg de hialuronato de sódio (3mL) mais solução salina (2mL) duas vezes ao dia por 30 dias (n = 62) • Nebulização intranasal de solução salina (5ml) duas vezes ao dia por 30 dias (n = 60)	Aos 30 dias de pós-operatório: • SF-36 • SNOT-22 • sintomas (EVA) • pontuação endoscópica	Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina para: • SF36 • SNOT-22 • Sintomas totais (EVA) • pontuação endoscópica
Casale, 2014[167]		33 pacientes com RSC no pós-operatório	• Nebulização de 3ml contendo lavagens nasais de hialuronato de sódio 9mg mais solução salina 2x/dia por 1 mês (n = 18) • Nebulização de 5 mL de solução salina 2x/dia por 1 mês (n = 15)	Com 2 e 4 semanas de pós-operatório: • Questionário RSC • Escala visual analógica (EVA) • Endoscopia nasal	• EVA de hialuronato significativamente menor que salino em 2 e 4 semanas • Pontuação da RSC significativamente menor que solução salina(2 e 4 semanas) • Significativamente menos crostas, edema e secreções
Gelardi 2013[186]		36 RSCcPN pós-operatório	• Nebulização intranasal de hialuronato de sódio 9mg em 3ml duas vezes ao dia por 30 dias (n = 19) • Solução salina de nebulização intranasal 5ml duas vezes ao dia por 30 dias (n = 17)	Aos 30 dias de pós-operatório: • Obstrução nasal, queimação, ressecamento da mucosa (EVA) • Presença ou ausência de rinorreia • Tempo de depuração mucociliar • Presença de exsudato na endoscopia	O grupo hialuronato de sódio comparou com o soro fisiológico: • Mucociliar significativamente mais rápido liberação • Menor incidência de rinorreia • Menos obstrução nasal • Menor incidência de exsudato na endoscopia • Melhor tolerabilidade
Macchi 2013[168]		46 pacientes com RSCcPN no pós-operatório	• Nebulização de 6ml contendo 9mg de lavagem nasal c/ hialuronato de sódio e soro fisiológico 15 dias/mês 3 meses(n =23) • Nebulização de solução salina isotônica de 6 mL por 15 dias / mês 3 meses (n = 23)	Aos 3 meses de pós-operatório: • prevalência de sintomas • Endoscopia • Citologia • biofilme	Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina para: • Dispnéia nasal (obstrução?) • mucosa normal • ausência de secreção

RSC, rinossinusite crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECRDC, estudo duplo-cego controlado por placebo; LK, Lund-Kennedy; MFNS, Mometasona alimenta spray nasal; NOSE, Avaliação de Sintomas de Obstrução Nasal; ECR, ensaio clínico randomizado; SF 36, Forma Curta 36; SNOT, Teste de Resultado Sino-nasal; VAS,escala analógica visual.

Tabela 6.1.11.7. Irrigação salina com adição de hialuronato de sódio para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Ooi 2019[176]	Estudo controlado por placebo, cego único (investigador)	25 pacientes com RSC recalcitrante	• 14 dias de duas vezes ao dia, 16,5% de mel de Manuka + 1,3 mg / mL de enxaguamentos aumentados de metilglioxal sinonasal • 14 dias de lavagens sinonasais salinas duas vezes ao dia. Ambos os grupos receberam 10 dias de antibioticoterapia	Aos 14 dias: • SNOT-22 • Escores de sintomas (EVA) • UPSIT • Endoscopia (escore LK) • Microbiologia • Eventos adversos	• Sem diferenças significativas no SNOT-22, sintomas, UPSIT, escore LK, microbiologia ou eventos adversos
Lee 2016[169]	Estudo controlado por placebo, cego único (investigador)	49 pacientes com RSC (42 analisados) no pós-operatório	• 120 ml de solução salina contendo 12 mg de manuka mel duas vezes ao dia por 30 dias • 120 ml de solução salina 2x/ dia por 30 dias • Todos os pacientes receberam antibiótico oral direcionado à cultura e / ou esteróides orais por até 3 semanas e / ou irrigação tópica esteroide de alto volume (frasco de budesonida 0,5 mg / 2 ml ou cápsula 0,6 mg / 2 ml, 0,5 frasco para cavidade nasal 2x/dia) pólipos ou inflamação por 30 dias. • A dose de budesonida foi determinada quando o paciente preencheu a prescrição; se o seguro cobri-lo, foi utilizada a versão do frasco na dose de 0,5 mg / 2 mL e, se não estiver coberta, a versão da cápsula na dose de 0,6 mg / 2 mL.	Aos 30 dias: • SNOT-22 • Escore de endoscopia LK • Cultura bacteriana	• Não há diferenças significativas entre os grupos • No subgrupo que não está usando antibióticos mel manuka bactérias reduzidas significativamente
Hashemian 2015[170]	ECRDC	64 pacientes com RSC no pós-operatório (53 analisados)	• Spray tomilho/ mel: 2 jatos/ narina 2x/dia (n = 27) • Spray placebo: 2 jatos/ narina 2x/dia (n = 26) • Todos os pacientes receberam cefixima 400mg diariamente por 10 dias no pós-operatório e foram instruídos a enxaguar a cavidade nasal inicialmente com solução salina 3x/ dia e, em seguida, usar spray nasal de fluticasona (50mcg) duas vezes ao dia.	Aos 60 dias: • SNOT-22 • Tomografia computadorizada • Escore de endoscopia (0-8)	• Não há diferenças significativas entre os grupos

RSC, rinossinusite crônica; LK, Lund-Kennedy; SNOT, Teste de Resultados Sino-Nasais; UPSIT, Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia; EVA, escala analógica visual.

Tabela 6.1.11.8. Irrigação salina com adição de xilitol para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Lin 2017[180]	ECRDC	30 pacientes com RSC (25 avaliados)	• 240 ml de água contendo 12 g de xilitol uma vez ao dia por 30 dias (n = 13) • 240 ml de solução salina uma vez ao dia por 30 dias • 3 dias de lavagem entre tratamentos (n = 12)	Aos 30 dias: • SNOT-22 • VAS (sintomas) • Nasal NO • mRNA iNOS no seio maxilar direito	Aos 30 dias, grupo xilitol teve resultado significativamente melhor que o grupo salino para: • SNOT-22 • EVA (sintomas) • NO nasal • Indução de iNOS
Weissman 2011[181]	ECDC crossover	20 pacientes com RSC (15 avaliados)	• 240 ml de água contendo 12g de xilitol uma vez ao dia por 10 dias (n = 20) • 240 ml de solução salina uma vez ao dia por 10 dias e 3 dias de lavagem entre os tratamentos (n = 20)	• Mudança no SNOT-20 versus linha de base • Mudança na EVA (como você acha que seu nariz / seios estão se sentindo em geral) versus a linha de base	Redução significativa maior no SNOT-20 no grupo xilitol versus grupo salino Nenhuma diferença na pontuação da EVA

RSC, rinossinusite crônica; ECRDC, controlado com placebo, duplo cego; ECDC, estudo duplo-cego controlado por placebo; iNOS, óxido nítico induzível; RNAm, ácido ribonucleico mensageiro; NO, óxido nítrico; SNOT, Teste de Resultados Sino-nasal; EVA, escala visual analógica.

Tabela 6.1.11.9. Irrigação salina com adição de Dexpantenol para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Tantilipikorn 2012(171)	EDCPC	50 pacientes com RSC no pós-operatório	• Spray nasal de dexpantenol 4 vezes ao dia por 6 semanas (n = 25) • Spray nasal salino 4 vezes ao dia por 6 semanas (n = 25)	• % de pacientes com sintomas em 2, 4 e 6 semanas • % de pacientes com anormalidades endoscópicas em 2, 4 e 6 semanas • Tempo de liberação mucociliária em 6 semanas	• Maioria dos sintomas e sinais não mostrou diferenças significativas • O spray nasal de dexpantenol tem eficácia superior em comparação com o spray nasal salino normal na melhora da depuração mucociliar e do odor em 6 semanas e efeito inferior na secreção nasal
Fooanant 2008(187)	ECR	128 pacientes com RSC (110 avaliados) no pós-operatório	• Dexpantenol (5%) em spray nasal de água do mar 2 inalações/narina, 2x/dia 4 semanas • Irrigação nasal salina (volume pouco claro) duas vezes ao dia por 4 semanas	• Em 1, 2, 3, 4, 6 e 12 semanas: • Escore total sintomas nasais • Sintomas • Crostas nasais • Depuração mucociliar (apenas em 4 semanas)	• Não há diferenças significativas no escore total de sintomas nasais, crostas nasais (mas na semana 2, menos no grupo salino), depuração mucociliar (mas para o subgrupo de CRSwNP)

RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; EDCPC, estudo duplo-cego controlado por placebo; ECR, ensaio clínico randomizado.

Tabela 6.1.11.8. Irrigação salina com adição de xilitol para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudos	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Mozzanica 2019(166)	EDCPC	56 pacientes com RSCsPN no pós-operatório	• 250 ml de solução salina mais 9 mg de hialuronato de sódio duas vezes ao dia por 6 semanas (n = 26) • Solução salina duas vezes ao dia por 6 semanas (n = 30)	Com 3 e 6 semanas de pós-operatório: • SNOT-22 • NARIZ • Sintomas (EVA) • Pontuação LK	• Sem diferença SNOT-22, NOSE, sintomas e escore LK total em 6 semanas • Resultado significativamente melhor do NOSE em 3 sem no hialuronato de sódio • Resultado significativamente melhor p/ cefaléia e alteração do olfato em 3 sem no hialuronato de sódio • Formação de cicatriz significativamente reduzida (3 e 6 sem), crostas (3 sem) e secreção (6 sem)
Cantone 2016 (191)	EDCPC	80 pacientes com RSC (40 alérgicos e 40 não alérgicos)	• 9 mg (3 mL) de hialuronato de sódio de alto peso molecular em 2 ml de solução salina administrada 2x/dia, 15 dias consecutivos/mês 3 meses consecutivos, usando uma ampola de nebulizador para ducha nasal (n = 40) • 2 ml de solução salina administrada 2x/dia, 15 dias consecutivos/ mês, 3 meses consecutivos, usando uma ampola de nebulizador para ducha nasal (n = 40) Todos os pacientes usaram MFNS 200µg uma vez ao dia por 3 meses	Aos 3 meses: • SF-36 • SNOT-22 • Obstrução (EVA) • Corrimento nasal (EVA) • Pontuação LK	• Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina em cima de MFNS para: • SF36 • SNOT-22 • Obstrução (EVA) • Corrimento nasal (EVA) • Pontuação LK
Cantone 2014(185)	EDCPC	124 RSCcPN (122 avaliados) no pós-operatório	• Nebulização intranasal de 9mg de hialuronato de sódio (3mL) mais solução salina (2mL) duas vezes ao dia por 30 dias (n = 62) • Nebulização intranasal de solução salina (5ml) duas vezes ao dia por 30 dias (n = 60)	Aos 30 dias de pós-operatório: • SF-36 • SNOT-22 • Sintomas (EVA) • Pontuação endoscópica	Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina para: • SF36 • SNOT-22 • Sintomas totais (EVA) • Pontuação endoscópica
Casale, 2014(167)	ECR (mononego)	33 pacientes com RSC no pós-operatório	• Nebulização de 3ml contendo lavagens nasais de hialuronato de sódio 9mg mais solução salina duas vezes ao dia por 1 mês (n = 18) • Nebulização de 5 mL de solução salina duas vezes ao dia por 1 mês (n = 15)	Com 2 e 4 semanas de pós-operatório: • Questionário para RSC • Analógico visual escala (EVA) • Endoscopia nasal	• Escore EVA de hialuronato significativamente menor que o salino em 2 e 4 semanas • Pontuação da SRC significativamente menor que solução salina em 2 e 4 sem • Significativamente menos crostas, edema e secreções

Tabela 6.1.11.10. Irrigações salinas com ácido Hialurônico para o tratamento de pacientes com RSC (continuação)

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Gelardi 2013[186]	ECR (uni-cegado?)	36 pós-ope pacientes RSCcPN	• Nebulização de 9 mg de Hialuronato Sódico em 3 ml BID por 30 dias (n=19) • Nebulização intranasal 5 ml solução salina BID por 30 dias (n=17)	Com 30 dias de pos-ope • Obstrução nasal, queimação, ressecamento da mucosa (VAS) • Presença ou ausência de rinorréia • Tempo de clearance mucociliar • Presença de exudato na endoscopia	Grupo Hialuronato sódico comparado a solução salina • Clearance mucociliar significativamente mais acelerado • Menor incidência de rinorréia • Menor obstrução nasal • Uma menor incidência de exudato na endoscopia • Melhora tolerabilidade
Macchi 2013[168]	EDCCP	46 pós-ope pacientes RSCcPN	• Nebulização de 6ml de solução com 9mg Hialuronato Sódico associado a lavagens nasais salinas por 15 dias/mês por 3 meses (n=23) • Nebulização com 6ml solução salina isotônica por 15 dias/mês por 3 meses (n=23	Com 3 meses de pós-operatoório: • Prevalência de sintomas • Endoscopia • Citologia • Biofilme	Resultados significativamente melhores do Hialuroneto sódico que a solução salina para: • Obstrução nasal • Normalidade da mucosa • Ausência de secreção

RSC (rinossinusite crônica); RSCcPN (rinossinusite crônica com pólipos nasais); RSCsPN (rinossinusite crônica sem pólipos nasais); ECRDC (ensaio clínico randomizado duplo cego contra placebo); LK (lund-Kennedy); SNFM (spray nasal de fuorato de mometasona); NOSE (Avaliação dos sintomas de obstrução nasal); ECR (ensaio clínico randomizado); SF-36 (Short form 36); SNOT (Sino nasal outcome); EAS (escala analógica visual)

Tabela 6.1.11.11. Águas termais para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Ottaviano 2011[197]	EDCCP	80 pacientes com RSC	• 5 mL, 4 vezes/dia por um mês água termal sulfurosa, salgada,brômica, iodizada, (SSBI) (n=40) • 5mL solução salina 4 vezes/dia por um mês (n=40)	Com 1 mês: • Endoscopia Nasal • Rinomanometriar	• Sem diferernças significativas entre grupo água termal vs solução salina
Salami 2010[873]	EDCCP	80 pacientes com RSC	• Água termal sulfurosa oriunda do "Tabiano SPA Mineral Water" utilizada como inalação aquecida (38ºC, a uma distância de 20 cm da face do paciente por 10 min) combinada com irrigações nasais com a mesma solução por 6 minutos por 12 dias (n=40) • Água placebo (feita de sal, coloração branca e com sulfor) aplicada como inalações aquecidas (38ºC a uma distância de 20 cm da face do paciente por 10 min) combinada com irrigações nasais com a mesma solução por 6 min por 12 dias (n=40)	Com 12 dias e 3 meses: • Sintomas (EAV) • Parâmetros clínicos de recorrência • Resistência nasal mensurada com rinomanomanometria ativa anterior • "Clearance"mucociliar	Com 12 dias e 3 meses o grupo água termal comparado ao grupo placebo apresentou redução significativa • Sintomas • Parâmetros clínicos de recorrência • Resistência nasal mensurada por rinomanometria ativa anterior • "Clearance" mucociliar
Passali 2008[198]	ECR	55 pacientes com RSC ou com RS recorrente	• Jatos nasais 4 vezes ao dia (n=30) por 4 semanas de Água termal (salinizada-brômica- iodizada) • jatos nasais de solução salina (n=25) por 4 semanas	Com 4 semanas • Sintomas de dor de cabeça, rinorréia, hiposmia (0-3) • Endoscopia nasal • REsistência nasal mensurada com Rinomanometria ativa anterior • "Clearance "mucociliar	Com 4 semanas redução significativa no grupo jatos de água termal comparado ao grupo sol salina • Sintomas • Endoscopia nasal • Rinomanometria • "Clearance" mucociliar
Passali 2008[199]	ECR	120 pacientes com RSC ou com RS recorrente	• Tratamento por cronoterapia (inalação de vapor, aerosol e ducha nasal) com água termal (salinizada-brômica-ionizada) por 14 dias nos "Salsomaggiore Thermal Baths" • Duchas nasais e aerosóis com solução salina duas vezes ao dia por 14 dias na "Rhinologic Centre of the ENT Clinic of Siena University)"	Em 2 semanas: • Sintomas de obstrução nasal, rinorréia, despertares noturnos • Percentual de pacientes com hiposmia • Endoscopia nasal (congestão, secreções) • "Clearance" mucociliar	Em 4 semanas uma redução significativa no grupo jatos nasais de água termal vs solução salina em : • Sintomas • Endoscopia Nasal • "Clearance' mucociliar • Ausência de diferença no percentual de pacientes com anosmia:

RSC, rinossinusite crônica; EDCCP, ensaio clínico randomizado duplo cego contra placebo; ECR, ensaio clínico randomizado; SPA, proteína sufactante A;EAS, escala visual analógica.

6.1.11.5.4 Irrigação nasal com xilitol

O xilitol é um álcool de açúcar com cinco carbonos que eixste naturalmente em muitas frutas e vegetais e é amplamente utilizado na indústria de alimentos como adoçante. Ele ganhou ampla atenção na década passada como um agente antibacteriano natural e, mais recentemente, como um agente antibiofilme, particularmente em periodontia. Diminui a concentração de sal do líquido da superfície das vias aéreas humanas que contém muitas substâncias antimicrobianas, que podem contribuir para a melhoria do sistema imunológico inato e, assim, prevenir infecções das vias aéreas. Além disso, através da interrupção do transporte da parede celular da glicose e da glicólise intracelular, o xilitol pode inibir o crescimento bacteriano. Dois pequenos estudos analisaram a eficácia da lavagem com xilitol no tratamento de pacientes com RSC (180, 181). Ambos os estudos relataram um efeito melhor significativo do xilitol em comparação com a solução salina na redução do SNOT e da escala visual analógica (EVA) de sintomas totais. Os estudos não puderam ser combinados em uma metanálise devido à falta de dados (Tabela 6.1.11.8).

6.1.11.5.5 Dexpantenol na irrigação com solução salina nasal

O dexpantenol é um análogo do ácido pantotênico, do qual se diz que promove a cicatrização de feridas (194). Foi demonstrado que melhora os sintomas em pacientes com rinite atrófica (195). Dois estudos avaliaram o efeito do dexpantenol na solução salina (171, 187). Ambos os estudos não mostraram efeito na maioria dos sintomas e endoscopia, mas uma eficácia superior ao placebo na depuração mucociliar (no estudo de Fooanant apenas em pacientes com RSC cPN) (Tabela 6.1.11.9).

6.1.11.5.6 Xiloglucano na irrigação salina nasal

O xiloglucano, um polissacarídeo natural derivado de sementes de tamarindo, possui uma estrutura molecular "semelhante à mucina" que confere propriedades mucoadesivas, permitindo que as formulações de xiloglucano atuem como uma barreira capaz de reduzir a aderência e invasão bacteriana e preservar junções estreitas e fluxo paracelular, como observado em diferentes estudos in vitro e in vivo [196]. Há um estudo [182] avaliando o efeito de xiloglucano spray nasal em comparação com solução salina que indicou que a pulverização do xiloglucano resultou numa redução significativa nos sintomas e sinais da doença (Tabela 6.1.11.10) e a solução salina não o fez. No entanto, nenhuma comparação direta entre os grupos foi feita.

Em conclusão, existem evidências limitadas de que o spray nasal de xiloglucano pode ter um efeito positivo nos sintomas e sinais da doença em pacientes com RSC [nível 2b (rebaixado devido à qualidade do estudo).

6.1.11.5.7 Água termal

Três estudos italianos avaliaram o uso de água termal, como irrigação nasal (197), spray nasal (198) ou como tratamento combinado (inalação de vapor, aerossol e ducha nasal) (199) (Tabela 6.1.11.11). Apenas um estudo foi duplo-cego (197). O estudo duplo-cego de Ottaviano não mostrou diferenças significativas entre os tratamentos (calculado a partir dos dados fornecidos). Os outros dois estudos mostraram melhora significativa dos sintomas, endoscopia nasal e transporte mucociliar. Os estudos foram de muito baixa qualidade, dificultando conclusões.

6.1.11.6 Efeitos adversos

Os efeitos adversos das irrigações salinas são raros, mas incluem irritação local, dor de ouvido, hemorragias nasais, dor de cabeça, queimação nasal e secreção nasal. Foi demonstrado que o uso de xampu para bebê cria congestionamentos e perda reversível de odores.

6.1.11 7. Conclusões

Há um grande número de estudos avaliando a eficácia da irrigação nasal. No entanto, a qualidade dos estudos nem sempre é muito boa, o que dificulta dar uma recomendação forte. No entanto, os dados mostram: A irrigação nasal com solução salina isotônica ou Ringer lactato tem eficácia em pacientes com RSC.

Não há dados suficientes para mostrar que um grande volume é mais eficaz que um spray nasal. A adição de xilitol, hialuronato de sódio e xiloglucano à irrigação com solução salina nasal pode ter um efeito positivo. A adição de xampu para bebê, mel ou Dexpantenol, bem como temperatura mais alta e maior concentração de sal, não conferem benefícios adicionais. O grupo diretor recomenda o uso de irrigação salina nasal com solução salina isotônica ou Ringer lactato, potencialmente com a adição de xilitol, hialuronato de sódio e xiloglucano e recomenda contra o uso de xampu para bebê e soluções salinas hipertônicas devido a efeitos colaterais.

6.1.12 Tratamento com aspirina após dessensibilização (TAPD) em DREA

6.1.12.1 Resumo da evidência

A doença respiratória exacerbada (DREA) por medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) é um transtorno inflamatória eosinofílico crônica do trato respiratório que ocorre em pacientes com asma e / ou RSC cPN, cujos sintomas são exacerbados por AINEs, incluindo aspirina. A doença das vias aéreas superiores em pacientes com DREA é geralmente RSC cPN. Em geral, os sintomas respiratórios superiores são piores, a extensão da opacificação na tomografia computadorizada (TC) e a recorrência dos pólipos nasais após a cirurgia são mais frequentes na DREA do que nos pacientes com RSC cPN tolerantes a AINE [200, 201].

As opções de tratamento baseiam-se essencialmente na prevenção rigorosa do medicamento causador e dos medicamentos reativos cruzados. A educação do paciente é importante, uma vez que os sintomas respiratórios dos AINEs não se limitam a um medicamento específico, mas podem aparecer após a ingestão de outros inibidores da ciclooxigenase (COX) -1. Inibidores de COX-1 fracos (paracetamol), bem como inibidores de COX-2 preferenciais (meloxicam, nimesulida) e seletivos (celecoxib e etoricoxib) são geralmente bem tolerados pela maioria dos pacientes com DREA (201).

Em pacientes com DREA, a aspirina pode induzir um período de 24 a 72 horas, no qual os pacientes são refratários a repetidos desafios à aspirina e experimentam melhora clínica (202). Com base nessa observação, vários protocolos de dessensibilização à aspirina oral e nasal foram desenvolvidos. O mais amplamente utilizado é o protocolo de dessensibilização à aspirina oral Scripps-clinics, no qual, após um aumento gradual da dose, 625mg de aspirina é administrada por via oral duas vezes ao dia [203]. Os procedimentos de dessensibilização podem ser realizados em ambiente ambulatorial e hospitalar e devem ser supervisionados por um médico experiente, mas para garantir a segurança e a eficácia da dessensibilização,

Tabela 6.1.12.1. ATAD no tratamento de pacientes com RSC com DREA

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Mortazavi 2017[204]	EDCCP	41 c/ RSCcPN (38 analisados) com intolerância a aspirina	• 650mg de aspirina 2x dia todos dias 1 mês e 325mg do mesmo medicamento 2x dia pelos próximos 5 meses (n=19) • Placebo=19	• SNOT 22 aos 6 meses • Escore de sintomas (0-27) aos 6 meses • Escore de medicações aos 6 meses • TC (LM) aos 6 meses • IL-4 e Il-5 séricos • exacerbações da asma	No grupo tratado por aspirina comparado ao placebo com 6 meses • SNOT, escore de sintomas e de medicamentos diminuidos • FEV1 maior • IL-5 sérica menor
Esmaeilzadeh 2015[205]	EDCCP	34 c/RSCcPN (32 analisados) c/ intolerância a aspirina	• 650mg de aspirina 2x dia todos dias 1 mês e 325mg do mesmo medicamento 2x dia pelos próximos 5 meses (n=16) • Placebo=16	• SNOT 22 com 1 e 6 meses • Escore de sintomas (0-27) com 1 e 6 meses • Escore de medicações com 1 e 6 meses • TC (LM) aos 6 meses • IL-10, IFN-y e TGF-B séricos com 6 meses, • Exacerbações da asma • Eventos adversos	No grupo tratado por aspirina comparado ao placebo com 6 meses • SNOT e escore de sintomas diminuidos • FEV1 maior • Nenhuma diferença significativa nos outros parâmetros mensurados • 1 paciente nos grupos aspirina teve sangramento intestinal severo
Świerczyńska-Krępa 2014[206]	EDCCP	34 c/ RSCcPN 20 intolerantes (c/asma induzida por aspirina) 14 asma tolerante a aspirina	• 624 mg de aspirina 1x dia por 6 meses (n=18 (12 AIA)) • Placebo por 6 meses (n=16 (8 AIA))	• Sintomas nasais mensalmente • SNOt20 mensal • PNIF mensal • ACQ mensal • PEF e parâmetros espirométricos mensais • Eosinofilia sérica mensal • Doses de corticosteróides mensais • Leucotrienos E4 e (PG) Metabólitos D2 9a, 11b-PGF-2 após 1, 3, 5 e 6 meses na urina	• Somente os pacientes com AIA expostos a DA descreveram melhorias no olfato e redução na coriza e congestão nasal • O SNOt20 e questionário de controle de sintomas da asma diminuiram e o pico de fluxo inspiratório nasa aumentou • As doses de corticóides inalatórios foram reduzidos • Nenhuma mudança na detecção de leucotrienos E4 ou 9a, 11b-PGF2 apos DAI
Fruth 2013[207]	EDCCP 6 semanas pós-operatório	70 c RSCcPN com DREA (30 avaliados)	• Depois da dessensibilização dose de mannutenção de 100mg diários por 36 meses (n=18) • Após dessensibiliação dose de manutenção do placebo diário por 36 meses (n=13)	• QQL com 6,12,24 e 36 meses) • Escore sintomas (0-4) de obstrução nasal, gota pós nasal, cefaéia, alteração da função olfativa • Coriza e tosse (0-2) • Escore de sintomas total (0-20) • Cheiro (Sniffin'Sticks) com 6,12,24 e 36 meses • Escore de polipose nasal (0-3) • Queixas nasais e paranasais (1 (melhor)-7 (pior) • Danos a qulidade de vida por queixas nasais e paransais (1-7) • Condições gerais de saúde (1-7) • Cirurgias revisoniais	No grupo tratado por aspirina em relação ao placebo com 36 meses • Escores de qualidade de vida significativamente melhores • Escores totais significativamente menores • Menor impacto ocasionado por queixas nasais e paranasais • Queixas gerais, nasais e paranasais de qualidade de vida e gerais de saíde menores • Menor necessidade de cirurgia revisional,

ACQ (Questionário de Controle da asma); DA, dessensibilização a aspirina; AIA, asma induzida por aspirina; ATA, asma tolerante a aspirina; RSCcPN, rinossinusite crônica com polipose nasal; TC, tomografia computadorizada; ECRDCP, ensaio clínico randomizado duplo cego contra placebo; VEF-1, volume expiratório forçado 1; IFN, interferon; IL, interleucina; LM, lund-Mackay; DREA, doença respiratória exacerbada pela aspirina e anti inflamatórios não hormonais; DREA, doença respiratória exacerbada pela aspirina e anti inflamatórios não hormonais; FEP, fluxo expiratório pulmonar; PG, prostaglandina;PNIF, pico nasal inspiratório; QQL, questionário qualidade de vida; SNOT, teste de resultado sino-nasal; TGF, Fator de crescimento trasnformador.

Tabela 6.1.12.2 Solução de apirina nasal (lisina) para o tratamento de pacientes com RSC com DREA

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Parikh 2005[211]	EDCC Avaliação cruzada	22 pacientes sensíveis a aspirina (19 RSCcPN), 11 completaram o estudo (2 um fase de cruzamento)	• Doses progressivas de (LAS) solução nasal de aspirina lisina até chegar a dose de 16 mg fosse tolerada seguido por essa solução a cada 48 horas por 6 meses (n=11) • Doses progressivas da mesma solução (LAS) até chegar a dose de 16mg fosse tolerada seguido de placebo a cada 48 horas por 6 meses (n=11)	• Escore de sintomas nasais e pulmonares • (PEFR) Taxa de pico de fluxo expiratório • FLuxo inspiratório nasal (PNIF) • Rinometria acústica	• Sem diferença significativa entre os grupos

EDCC, estudo duplo cego controlado; RSCcPN, rinossinusite crônica com polipose; LAS, solução nasal aspirina lisina; PERF, taxa de fluxo expiratório; PNIF, pico de fluxo inspiratorio nasal.

Tabela 6.1.12.3. Dieta pobre em salicilatos para o tratamento de pacientes com RSC com DREA

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Sommer 2015[874]	ECR cruzado	14 pacientes sensiveis a aspirina (10 avaliados)	• dieta pobre por 6 semanas (n=10) • dieta normal 6 semanas (n=10)	• SNOT-22 • Escore de sintomas nasais (NSSS) • Escore lund-kennedy • POSE • ACQ-7	• Sem diferença significativa exceto pelo POSE
Sommer 2016[875]	ECR uni cegado parcialmente cruzado	30 pacientes sensíveis a aspirina (27 avaliados) incluindo os pacientes do estudo [874]	• dieta pobre por 6 semanas (n=30) • dieta normal 6 semanas (n=30)	• SNOT-22 • Escore de sintomas nasais (NSSS) • Escore lund-kennedy • POSE • ACQ-7	• Todos parâmetros significativamente melhores nos pacientes com dieta pobre em salicilatos

ECR, ensaio clinico randomizado; SNOT, Teste de resultado sino-nasal; NSSS, Escore de severidade de sintomas nasais; Lund-Kennedy; POSE, Escore de endoscopia no seio perioperatório; ACQ, questionário de controle da asma.

Tabela 6.1.12.4 Prasugrel para o tratamento de pacientes com RSC com DREA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Laidlaw 2018[876]	EDCC cruzado	46 pacientes sensiveis a aspirina (40 avaliados) obscuro quantos tinham RSC	• Prasurgel 5mg/d para paciente pesando <60 Kg ou Prasugrel 10mg/d para pacientes >60Kg apos carregamento inicial de 60mg) por 4 semanas (n=40) • placebo por 4 semanas (n=40)	• Mudanças na dose de provocação de aspirina com 4 semanas • Mudanças na função pulmonar, eucosanóides triptase no plasma, leucócitos-plaquetas e ativação plaquetária com 4 semanas	• Sem diferenças significativas

RSC, rinossinusite crônica; ECR; EDCCP, ensaio clínico randomizado controlado placebo.

é recomendável que um dos os protocolos bem estabelecidos seja seguido com aumento gradual da dose, com intervalos de pelo menos 90 a 120 minutos entre as doses [203].

6.1.12.2 Tratamento com aspirina após dessensibilização com aspirina oral

Desde o EPOS2012, quatro EDCPCs com TAPD foram realizados (Tabela 6.1.12.1) [204-207]. Três desses estudos podem ser meta-analisados para mostrar que o TAPD resulta em uma redução significativa e clinicamente relevante da pontuação SNOT de 11,9 pontos (baseado no SNOT-22)[204-206]. A análise de dados agrupados do escore SNOT mostrou benefício significativo no grupo TAPD em relação ao placebo (MD -0,54 [0,76, -0,31], p = 0,00001, três ensaios, 85 pacientes). O I^2 foi de 0%. Para esta análise, as pontuações médias do SNOT-20 e SNOT-22 foram tomadas para avaliação (ou seja, as pontuações do SNOT-22 foram divididas por 22 e as pontuações do SNOT-20 foram divididas por 20) (Figura 6.1.12.1.). Além disso, dois estudos do mesmo grupo relataram uma redução significativa no total de sintomas.

Análise de dados combinados da pontuação total de sintomas (pontuação total 27) mostraram benefício significativo no grupo TAPD sobre o placebo (MD -3,51 [-5,2-, -1,81], p = 0,0001, dois ensaios, 70 pacientes) (Figura 6.1.12.2.) E Volume Expiratório Forçado 1 (VEF1) (MD 6.43 [3,26-, 9,61], p = 0,0001, dois ensaios, 70 pacientes) (Figura 6.1.12. 3.).

O tratamento com aspirina após dessensibilização (TAPD) com aspirina oral é eficaz para melhorar a qualidade de vida (QOL) e o escore total de sintomas nasais em pacientes com DREA.

O estudo de Fruth [207] foi interessante por ter um acompanhamento de 36 meses. Infelizmente, 39 de 70 pacientes, 18 da aspirina e 21 do grupo placebo, interromperam o tratamento naquele período, embora nenhum devido aos efeitos colaterais da aspirina. Nos pacientes que completaram o período de acompanhamento completo, houve uma tendência a menos recorrências de pólipos no grupo TAPD em comparação ao placebo e os grupos TAPD mostraram significativamente menos queixas nasais e paranasais em geral, menos comprometimento da qualidade de vida por queixas nasais e paranasais e melhor condição geral de saúde.

Figura 6.1.12.1 Forest Plot do efeito da dessensibilização vs tratamento padrão no SNOT 6 meses após início do tratamento em pacientes com RSCcPN.

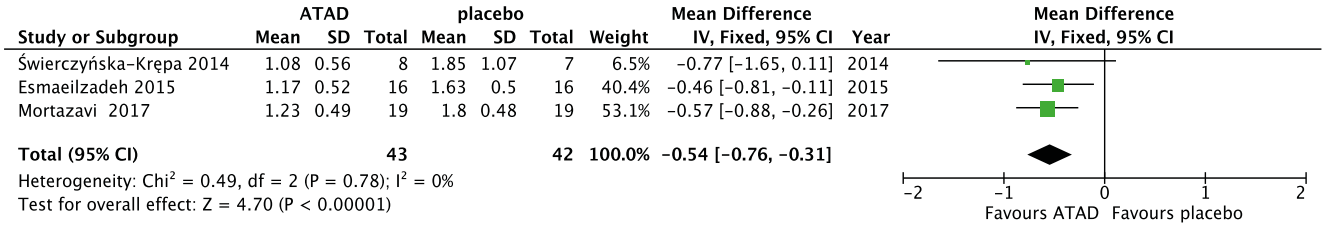


Figura 6.1.12.2 Forest Plot do efeito da dessensibilização vs tratamento padrão isoladamente no escore de sintomas 6 meses após início do tratamento em pacientes com RSCcPN.

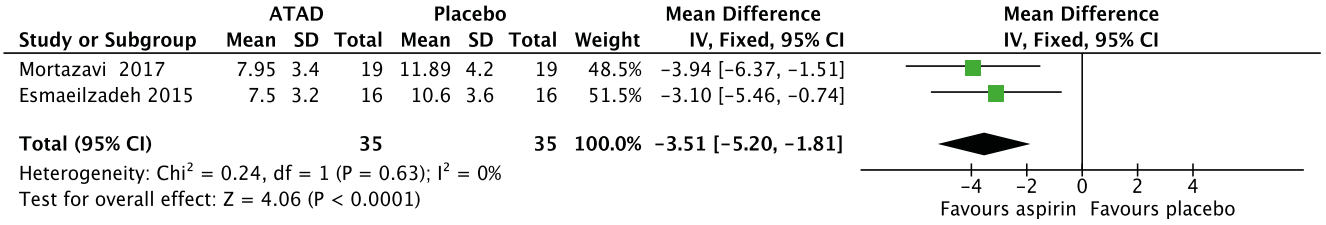
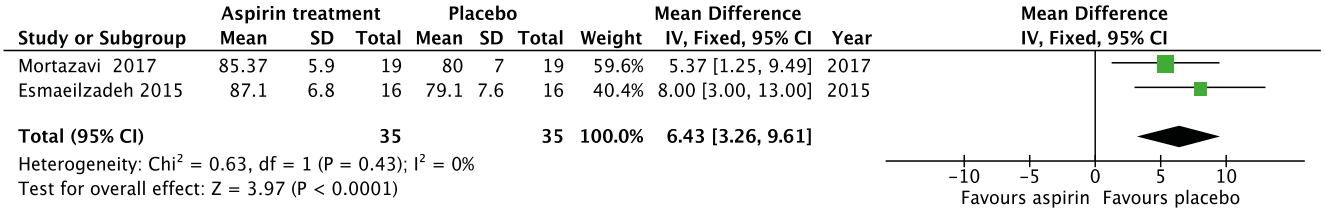


Figura 6.1.12.3 Forest Plot do efeito da dessensibilização vs tratamento padrão isoladamente no FEV1 6 meses após início do tratamento em pacientes com RSCcPN.



6.1.12.3 Tratamento com aspirina após dessensibilização com lisina-aspirina nasal

A administração nasal de lisina-aspirina reduz o risco de reações graves de hipersensibilidade e a frequência de efeitos colaterais gastrointestinais associados à dessensibilização à aspirina oral. Alguns estudos retrospectivos relataram benefício clínico do tratamento nasal com lisina-aspirina (208-210). Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, pacientes com DREA com desafio positivo de lisina-aspirina nasal receberam 16 mg de lisina aspirina nasal ou placebo a cada 48 horas por seis meses. Dos 22 pacientes que entraram no ensaio, 11 foram elegíveis para análise. A análise multivariada dos parâmetros medidos não revelou um benefício clínico significativo para os pacientes que receberam lisina-aspirina tópica em comparação com o placebo (211) (Tabela 6.1.12.2).

6.1.12.4 Dietas

Recentemente, dois ensaios clínicos randomizados cruzados avaliaram o efeito de uma dieta baixa em salicilato na qualidade de vida aferida pelos seios da face (SNOT-22) e pela asma (ACQ-7). O segundo estudo continha os dados do primeiro estudo. O segundo estudo mostrou melhora significativa e clinicamente relevante no SNOT22 (15,5 pontos) e no ACQ-7 (5 pontos).

O Escore de Gravidade dos Sintomas Nasais, o escore de Lund-Kennedy e o POSE também mostraram resultados significativamente melhores com a dieta com baixo salicilato do que com a dieta normal (Tabela 6.1.12.3). Além disso, foi realizado um estudo de coorte sobre o efeito de uma dieta rica em ômega-3 / ômega-6 baixa no tratamento da doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA) (212). Os autores concluíram que uma dieta rica em ômega-3 / ômega-6 baixa pode ser uma opção de tratamento adjuvante apropriada para pacientes com DREA.

6.1.12.5 Prasugrel

Por último, um ensaio DCCP cruzado foi realizado com Prasugrel. Prasugrel é um inibidor de plaquetas e um antagonista irreversível dos receptores P2Y 12 ADP. O estudo não mostrou efeitos significativos sobre a mudança na dose de provocação de aspirina ou na função pulmonar (Tabela 6.1.12. 4).

6.1.12.6 Efeitos colaterais de TAPD

O TAPD está associado a efeitos adversos (principalmente gastrointestinais), e a incidência de sintomas adversos relacionados à ingestão de aspirina varia de 0% a 34% (201). Para reduzir a prevalência de efeitos adversos associados ao tratamento com aspirina, medidas preventivas apropriadas (erradicação do Helico-

bacter pylori, PPI e bloqueadores de H2) devem ser introduzidas e continuadas durante o tratamento [201].

6.1.12.7 Conclusões

O TAPD oral demonstrou ser significativamente mais eficaz e clinicamente relevante que o placebo na melhora da QV (medida com SNOT) e na pontuação total dos sintomas nasais em pacientes com DREA. No entanto, a mudança no SNOT do tratamento com ATAD oral em comparação ao placebo não atingiu a diferença média clinicamente importante (CIMD) (MD -0,54 [-0,76, -0,31], p = 0,00001, três ensaios, 85 pacientes). O TAPD reduziu os sintomas após seis meses em comparação com o placebo (com MD -3,51 [-5,2-, -1,81], p = 0,0001, dois ensaios, 70 pacientes em uma escala de 27), o VEF1 mostrou uma redução significativa em comparação ao placebo e os dados foram consistentes. No entanto, o TAPD está associado a efeitos adversos significativos, e os riscos de não tomar o medicamento estritamente diariamente sobrecarregam o paciente e o cuidador. Com base nesses dados, o grupo diretor do EPOS2020 sugere que o TAPD pode ser um tratamento para pacientes com DREA com RSC cPN sempre que houver confiança na adesão do paciente.

A aspirina lisina e os inibidores de plaquetas (como Pradugrel) não tem demonstrado ser um tratamento eficaz em pacientes com RSC cPN com DREA e não são recomendados. Dietas com baixo salicilato demonstraram melhorar os escores endoscópicos e podem melhorar os sintomas em comparação com uma dieta normal em pacientes com DREA. No entanto, a qualidade dos dados neste momento não é suficiente para tirar mais conclusões.

6.1.13 Antimicóticos

6.1.13.1 Introdução

Embora a etiologia da rinossinusite crônica não seja totalmente compreendida, ela pode envolver anormalidades na resposta do hospedeiro a substâncias irritantes, organismos comensais e patogênicos e alérgenos. Há muito debate sobre o papel do fungo na etiologia da rinossinusite crônica. O fungo intranasal pode ser demonstrado em quase todos os seios normais e doentes [213-215]. Embora os fungos sejam onipresentes em nosso ambiente, existem várias formas de sinusite associadas a fungos como patógenos. No entanto, em vez dos fungos que determinam o processo da doença, geralmente é o estado imunológico do hospedeiro que determina a apresentação clínica. O papel das terapias antifúngicas no cenário da RSC relacionada a fungos estabelecida está resumido nas RS associadas aos fungos (Capítulo 9.6). Este capítulo resume o papel dos antimicóticos na configuração de RSC cPN e RSC sPN.

Com base na detecção de fungos e na presença de muco alérgico em quase todos os pacientes com rinossinusite crônica, Ponikau e

Figura 6.1.13.1 Forest plot do efeito do tratamento com antifúngico local vs placebo no escore do SNOT em pacientes com RSCcPN após 2-3 meses de tratamento.

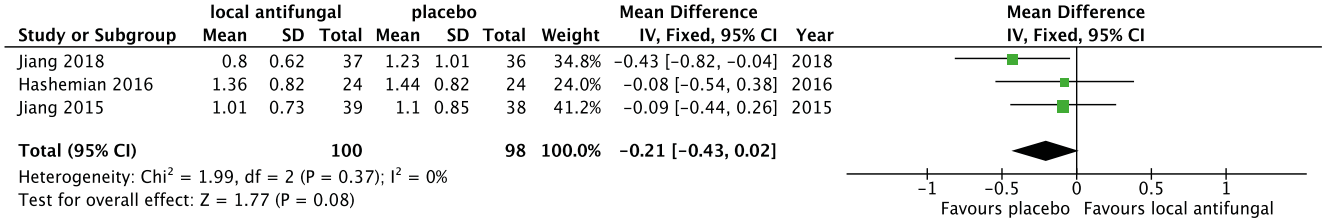


Figura 6.1.13.2.Forest plot do efeito do tratamento com antifúngico local vs placebo escore total de sintomas em pacientes com RSCcPN após 2-3 meses de tratamento.

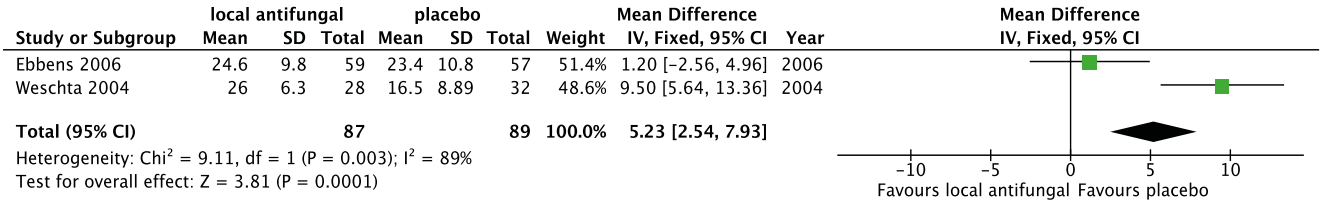


Figura 6.1.13.3.Forest plot do efeito do tratamento com antifúngico local vs placebo no escore de endoscopia nasal paciente com RSCcPN após 2-3 meses de tratamento.

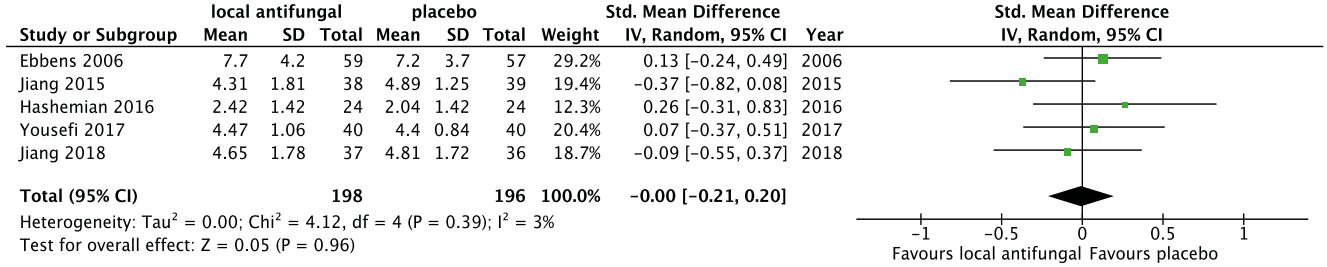


Figura 6.1.13.4.Forest plot do efeito do tratamento com antifúngico local vs placebo no escore da TC de paciente com RSCcPN após 2-3 meses de tratamento.

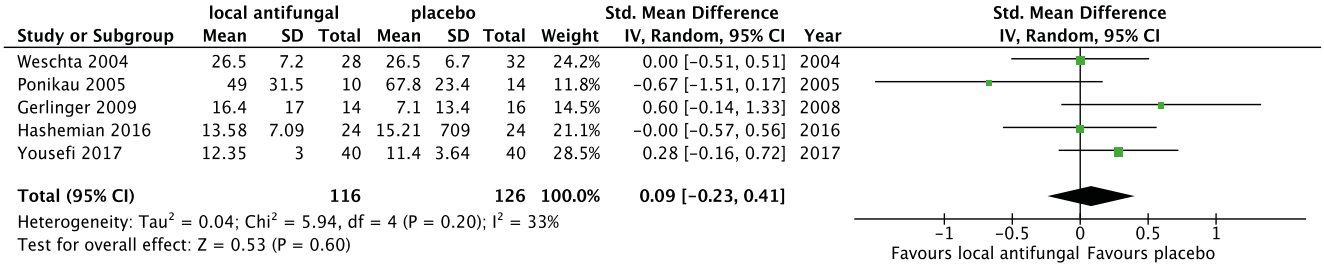


Tabela 6.1.12.3. Dieta pobre em salicilatos para o tratamento de pacientes com RSC com DREA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Jiang 2018[227]	EDCCP	79 pacientes c/RSC (26RSCcPN) (73 completaram estudo) começando c/1 mês de pós operatório de ESS	• 50 ml de anfotericina B 200 µg/ml (dose diária de 20mg) uma vez ao dia (n=37) por 2 meses • 50mll de sol salina (n=36)	• SNOT-22 Twain com 2 meses • Endoscopia com 2 meses • Teste olfato com 2 meses • Teste da sacarina (transporte mucpociliar) com 2 meses • Cultura bactérias com 2 meses	Sem diferença significativa para qualquer desdecho
Yousefi 2017[226]	EDCCP	80 pacientes com RSC (40 RSCcPN)	• 10 ml (5ml cada narina) de de anfotericina B 200 µg/ml (8mg dose diária) duas vezes ao dia por 3 meses • 10 ml de placebo (5 ml cada narina) duas vezes ao dia 3 meses	• RSOM-31 com 3 meses • Escore de sintomas (para congestão nasal, gota pós-nasal, redução no olfato e dor facial) com 3 meses • Endoscopia Nasal com 3 meses • NIveis sanguíneos de IgE, Il-4, IL-5, e IL-13 • TC e RNM	Sem diferença significativa para qualquer desdecho exceto para dor facial que foi melhor no grupo tratado com anfotericina
Hashemian 2016[219]	EDCCP	54 pacientes com RSC (21 RSCcPN) (48 completaram o estudo)	• 12 gotas por dia, 2 xs ao dia de gotas de fluconazol nasal (0,2%) (dose diária de 1,2mg) por 8 semanas (n=27) • Gotas nasais de placebo (12 gotas por dia, 2 xs ao dia) por 8 semanas (n=27)	• SNOT-20 com 8 semanas T • Endoscopia com 8 semanas • TC com 8 semanas • Efeitos adveross T	Sem diferença significativa para qualquer desdecho
Jiang 2015[225]	EDCCP	87 pacientes com RSC (33 RSCcPN) (77 completaram o estudo) começando 1 mes de pos operatório de ESS	• 50 ml de anfotericina B100 µg/mL por narina (dose diaria de 20mg) uma vez ao dia (n=37) por 2 meses • 50 ml de sol salina (n=36)	• SNOT-22 Twain com 2 meses • Endoscopia com 2 meses • Teste olfato com 2 meses • Teste da sacarina (transporte mucpociliar) com 2 meses • Cultura bacte'rias com 2 meses	Sem diferença significativa para qualquer desdecho
Gerlinger 2009[224]	EDCCP	33 pacientes com RSCcPN (30 completaram o estudo) começando pos ope imediato de ESS	• Jato nasal de Anfotericina B (5mg/ml) 2 aplicações por dia (dose total diaria =4.8mg) por 8 semanas (n=16) • Jatos de solução nasal plaebo (02ug/ml solução de acriflavina clorada) por 8 semanas (n=17)	• TC com 8 semanas • SNAQ-11 com 8 semanas • Endoscopia nasal com 8 semanas	Sem diferença significativa para qualquer desdecho
Liang 2008[223]	EDCCP	70 pacientes com RSCcPN (64 completaram o estudo)	• 250ml de anfotericina B (contendo 10 mg de anfotericina B) por narina uma vez ao dia (dose total diaria =20mg) por 4 semanas (n=35) • 250 ml de placebo por narina uma vez ao dia (dose total diaria =20mg) por 4 semanas (n=35)	• RSOM-31 Chines com 2 e 4 semanas • Endoscopia • Culturais bacterianas e fúngicas	Sem diferença significativa para qualquer desdecho

Tabela 6.1.12.3. Dieta pobre em salicilatos para o tratamento de pacientes com RSC com DREA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Ebbens 2006[222]	EDCCP	116 pacientes com RSCcPN (11 completaram o estudo)	• 25ml de anfotericina B (100 µg/mL) em glicose a 2.5% aplicados a cada narina duas xs ao dia por 13 semanas (n=59) (dose diária de 10mg) • 25 ml de lavagem nasal com placebo (3.4 mL/L Cernevit em 2.5% glicose) aplicados em cada narina 2 xs ao dia por 13 semanas (n=57)	• RSOM-31 com 13 semanas • Escore total de sintomas (Soma do VAS para nariz obstruido, rinorr;eia, dor facila, gota pos nasal, e anosmia com 13 semanas. • SF36 com 13 semanas • Endoscopia nasal com 13 semanas • PNIF com 13 semanas • Níveis de citocinas pró-inflamatórias, citocinas, quimoquinas e fatores de crescemnto e fatores de crescimento e albumina • Efeitos adveros	Sem diferença significativa para qualquer desdecho
Ponikau 2005[221]	EDCCP	30 pacientes com RSC (24 completaram o estudo)	• 20ml de solução de anfotericina B (250 µg/mL) em cada narina duas xs ao dia por 6 meses (n=15) (dose diária de 20mg) • 20 ml de lavagem nasal com placebo aplicados em cada narina 2 xs ao dia por 6 meses (n=15)	• SNOT-20 com 3 e 6 meses • Endocopia com 3 e 6 meses • TC com 6 meses • Efeitos adversos	• Sem diferença significativa no SNOT-22 com 3-6 meses • Significativa mudança para melhor em relação a ponto de início para endoscopia em 3 e 6 meses no grupo anfotericina B comparado ao placebo • 2 pacientes no grupo anfotericina B reclamaram de queimação
Weschta 2004[220]	EDCCP	78 pacientes com RSCcPN (60 completaram o estudo)	• Anfotericina B (3mg/mL) jatos nasais, 2 em cada narina (200 µg por narina 4 xs ao dia (dose total diária =4.8mg) por 8 semanas (n=39)) • Jatos nasais de placebo, solução salina contendo tartazina, chinin, sulfato, 1-(4-sulfo-1-fenilazol)2-naftol-6 acido sulfidico, coline em solução glicose 5% 2 jatos cada lado 4 xs ao dia por 8 semanas (n=39)	• RQL (questionário de qualidade de vida na rinossinusite) (0-36) com 8 semanas • VAS para obstrução nasal, dor facial, olfato, secreção nasal, espirros, com 8 semanas • Endoscopia com 8 semanas • TC com 8 semamans • eventos adversos	Sem diferença significativa para qualquer parâmetro mas o escore de sintomas foi melhor no grupo placebo em relação ao grupo tratado com anfotercicina

RSC (rinossinusite crônica); RSCsPN (rinossinusite crônica sempólipos nasais; RSCcPN (rinossinusite crônica com pólipos nasais); ECRDC (ensaio clínico randomizado duplo cego contra placebo);SNOT, teste de resultado sino-nasal; RSOM-31, Medidas de desfecho da rinossinusite; EAS, escala analógica visual visual; anti IgE, anti-immunoglobulin E; IL, Interleucina; TC, ttomografia computadorizada; RNM Resonancia Nucelar Magnética; SNAQ, questionário Sino-nasal; SF-36, Short Form 36; PNIF, fluxo de pico nasal inspiratótio; RQL, Escore de qualidade de vida em rinossinuites

coautores propuseram que a RSC é geralmente causada por uma resposta imune desregulada, mas independente da IgE, a elementos fúngicos presentes na superfície da mucosa (213). Consequentemente, a redução da carga de fungos deve influenciar a gravidade da doença em todos os subtipos de RSC. Essa hipótese levou a uma série de investigações, como prova desse conceito de inflamação causada por fungos na RSC. Nesses estudos, foram incluídos pacientes que cumprem as definições de RSC da AAO-HNS ou do EPOS (216, 217), independentemente da presença de muco eosinofílico e / ou detecção de fungos. Nesta revisão sistemática, são avaliados estudos de pacientes que cumprem as definições de RSC da AAO-HNS ou do EPOS (com ou sem pólipos nasais). As análises de subgrupos exploram possíveis diferenças sempre que possível.

6.1.13.2. Anfotericina B tópica

Na maioria dos estudos com antifúngicos na RSC, a anfotericina B foi aplicada topicamente, como spray nasal ou como lavagem nasal. A maioria dos pacientes incluídos nesses estudos sofria de RSC cPN. No entanto, a presença de pólipos nasais não foi relatada explicitamente em todos os estudos. Recentemente, uma revisão da Cochrane foi publicada avaliando o efeito da anfotericina tópica B na RSC com ou sem PN, mas não em pacientes submetidos a cirurgia recentemente [218]. Os autores incluíram oito estudos (490 participantes adultos). Não foram incluídos estudos que investigaram especificamente o efeito de antifúngicos em pacientes com AFRS (capítulo 9.6.5.4). Foram incluídos sete estudos (437 participantes) que usaram anfotericina B (seis estudos; 383 participantes). Os autores concluíram que, devido à qualidade muito baixa das evidências, é incerto se o uso de antifúngicos tópicos ou sistêmicos tem impacto nos resultados dos pacientes adultos com RSC em comparação com placebo ou sem tratamento. Em termos de efeitos adversos, eles concluíram que os antifúngicos tópicos podem levar a mais irritação local em comparação com o placebo.

Os tratamentos antifúngicos locais e sistêmicos não têm um efeito positivo na QV, sintomas e sinais de doença em pacientes com RSC.

Revisamos sistematicamente a literatura e incluímos nove estudos [627 pacientes com RSC (373 RSC cPN; 567 pacientes com RSC) concluíram os ensaios], tratamento antifúngico local, oito estudos comparando anfotericina B e, em um estudo, gotas na-

sais de fluconazol [219] com placebo (geralmente salina cor amarela) [219-227] (Tabela 6.1.13.1.). Três estudos envolveram pacientes com RSC cPN [220, 222, 224], um estudo [223] envolveu pacientes com RSC sPN, e os outros estudos foram populações mistas ou não ficou claro que tipo de pacientes com RSC foram incluídos.

Os volumes e a dose diária total de tratamento antifúngico local variaram e também incluímos três estudos [224, 225, 227] que foram realizados no pós-operatório.

Nenhum dos estudos mostrou uma diferença significativa para os sintomas totais ou QV em relação aos antifúngicos. Três estudos usando SNOT (SNOT-22 ou SNOT-20) puderam ser combinados em uma metanálise (Figura 6.1.13.1).

A análise mostrou uma tendência para o placebo ter um melhor impacto no escore SNOT do que o tratamento local com fungos.

Dois estudos puderam ser combinados em uma metanálise, mostrando um resultado mais favorável na sintomatologia para o placebo do que para o tratamento antifúngico oral (Figura 6.1.13.2).

Cinco estudos [219, 222, 225-227] puderam ser combinados em uma metanálise que avalia o efeito do antifúngico local na endoscopia nasal. A análise não mostrou diferença entre o tratamento antifúngico local e o placebo (Figura 6.1.13.3).

Finalmente, cinco estudos também puderam ser meta-analisados com relação ao efeito do tratamento antifúngico local na opacificação da tomografia computadorizada (219-221, 224, 226). Além disso, nesta análise, não foi encontrada diferença significativa entre as duas opções (Figura 6.1.13.4).

6.1.13.3 Tratamento antifúngico sistêmico

Um estudo avaliou o efeito do tratamento antifúngico sistêmico com terbinafina versus placebo (53 participantes) e relatou que havia pouca ou nenhuma diferença entre os grupos na qualidade de vida relacionada a saúde-doença específica ou no escore de gravidade da doença (ambos de baixa qualidade e evidência) (886). Os antifúngicos sistêmicos podem levar a mais eventos de toxicidade hepática (RR 3,35, IC 95% 0,14 a 78,60), mas menos distúrbios gastrointestinais (RR 0,37, IC 95% 0,04 a 3,36), em comparação ao placebo, embora a evidência tenha sido de baixa qualidade. Este estudo não encontrou diferença na pontuação da tomografia computadorizada entre os grupos. Qualidade de vida relacionada à saúde geral e escore endoscópico nasal não foram medidos.

6.1.13.3 Conclusões

Tratamentos antifúngicos locais e sistêmicos não têm um efeito positivo na QV, sintomas e sinais de doença em pacientes com RSC. O grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso desses tratamentos em pacientes com RSC. O grupo de direção do EPOS2020 desaconselha o uso de antimicóticos na RSC.

6.1.14 Anti-IgE

6.1.14 1. Resumo da evidência

A fisiopatologia da RSC cPN é caracterizada pela produção local proeminente de IgE que pode contribuir para a inflamação crônica ao ativar continuamente os mastócitos [228]. Dois ensaios clínicos randomizados [229, 230] investigaram o papel do omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, no tratamento da RSC (Tabela 6.1.14.1). O mecanismo de ação do omalizumabe envolve sua ligação seletiva à IgE de circulação livre, o que diminui a expressão de receptores de IgE em mastócitos, basófilos e células dendríticas e interfere na ativação dessas células efetoras [229, 231, 232].

No estudo de Gevaert et al. [229] 24 pacientes com RSC cPN e asma comórbida por mais de dois anos foram randomizados para administração subcutânea de quatro a oito doses de omalizumabe ou placebo. Os níveis séricos totais de IgE estavam entre 20 e 700 kU / mL. A administração subcutânea de quatro a oito doses de omalizumabe não resultou em redução significativa no RSOM-31 ou SF-36. Mas o domínio físico do SF-36 e o Questionário de Qualidade de Vida em Asma (AQLQ) demonstraram uma melhora significativa no grupo omalizumabe, enquanto que nenhuma mudança significativa foi observada no grupo placebo. O anti-IgE resultou em escores significativamente mais baixos de sintomas de congestão nasal (p = 0,003), rinorreia anterior (p = 0,003), perda do olfato (p = 0,004), chiado no peito (p = 0,02) e dispneia (p = 0,02) em comparação com a linha de base. Os resultados de tosse e espirometria não melhoraram com o tratamento anti-IgE.

Um modelo linear misto demonstrou um menor escore total de pólipo nasal (NPS) no grupo omalizumabe em comparação com o grupo placebo durante o período do estudo (p = 0,2). Os escores de Lund-MacKay foram significativamente melhores no grupo omalizumabe em comparação com o placebo (p = 0,04) na imagem radiológica. As melhorias clínicas e radiográficas após o uso da terapia anti-IgE foram observadas independentemente dos níveis séricos de IgE. Às 16 semanas, foi observada uma diminuição no NPS total em pacientes alérgicos (-2,57; p = 0,03) e não alérgicos (-2,75; p = 0,06). Foi observada uma melhora nos escores da tomografia computadorizada de LundMackay nos pacientes alérgicos (22,61, p = 0,04), mas isso não foi observado em pacientes não alérgicos (2 0,66, p = 0,75). Por outro lado, o escore total do AQLQ demonstrou uma melhora no grupo não alérgico (259,4, p = 0,03), mas não no grupo alérgico (212,3, p = 0,12). Pelo menos um evento adverso foi observado em 22 dos 23 (95,7%) pacientes incluídos. O evento adverso mais comumente relatado foi resfriado comum no grupo omalizumabe, que ocorreu a uma taxa mais alta no grupo de tratamento em comparação ao controle (p = 0,02). Um paciente desenvolveu linfoma linfoblástico fatal no grupo omalizumabe um ano após o estudo. É importante ressaltar que quatro dos oito (50%) pacientes do grupo controle foram excluídos da análise. Pinto et al. (230) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de anti-IgE para RSC em 14 pacientes (12 de 14 com CRSwNP) refratários ao tratamento padrão. Foi necessário que os participantes apresentassem uma IgE total sérica entre 30 - 700 UI / ml. Todos os pacientes receberam omalizumabe, 0,016 mg / kg por UI por via subcutânea ou injeções de placebo a cada duas a quatro semanas por seis meses**.** Não houve diferença significativa nos escores do SNOT 20 entre os tratamentos (mediana de omalizumabe –5,5, placebo –2,3, p <0,60). A mudança mediana nos escores do SNOT-20 ao longo do período do estudo foi consistente com uma melhora clinicamente significativa (definida como pelo menos 0,8) no grupo omalizumabe e nenhuma mudança clinicamente significativa no grupo placebo (-1,05 vs. -0,20, p < 0,78). Não houve diferenças significativas entre os tratamentos para qualquer domínio, exceto para a vitalidade (omalizumabe 9,4, placebo 12,5, p <0,05). Da mesma forma, não houve diferen-

Tabela 6.1.12.3. Dieta pobre em salicilatos para o tratamento de pacientes com RSC com DREA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Gevaert et al. 2013[229]	Estudo Clínico Randomizado Duplo cego contra placebo	24 pacientes (<18 anos) com RSCcPN	• Omallizumab a cada 2 semanas/8 injeções no total ou 4 injeções no total baseados nos níveis de IgE sérica e peso corporal (maxima dose 375mg) (n=16) • placebo (n=8)	Com 16 semanas: • Questionário de qualidade de vida (RSOM-31, AQLQ, SF-36) • Escore sintomas • Escore total de pólipos • Escore TC de lund-mackay • Restultados espirométricos • Eventos adversos	Resultados da Anti-IgE comparativamente ao placebo: • Sem impacto significativo no QOL, mas melhora significativa se comparado aos níveis basais do grupo com terapia anti IgE para AQLQ, parte física do SF-36 e algumas sub áreas do RSOM-31. • Escores de sintomas inferiores (mudança dos níveis basais no grupo anti IgE) para congestão nasal, rinorréia anterior, perda olfato, sibilância e dispnéia. • Diminuição dos tamanhos dos pólipos no exame endoscópico • melhora no escore de lund=mackay • Aumento dos resrfriados comuns (p=0.02) • Um caso de linfoma linfoblástico fatal com 1 ano pós tratamento. Análise do subgrupo pacientes alérgicos vs não alérgicos demonstrou: • Uma diminuição no escore total de pólipos nos alérgicos (-2,57; p=0.03) e não alérgicos (-2,75;p= 0.06) • Melhorias nos escores tomográficos de lunda-mackay entre os pacientes alérgicos (22.61, p=0.04), mas sem tal efeito entre os não alérgicos • Melhorias no escore AQLQ entre os não alérgicos (259.4; p=0.03), mas não entre os alérgicos (212,3 p=0.12)
Pinto et al. 2010[230]	Estudo Clínico Randomizado Duplo cego contra placebo	14 pacientes com RSC (12 RSCcPN e 2 RSCsPN)	• 7 pacientes receberam omalizumab (0.016 mg/Kg por IU total sérico IgE/mL subcutâneo) • 7 pacientes receberam injeções placebo	• SNOT 20 nos meses 1,2,3,4,5,6 • SF-36 com 6 meses • Escore total de sintomas nasais (obstrução nasal, secreção nasal, dor facial, hiposmia, 0-4 cada) com 6 meses • UPSIT com 6 meses • Opacificação da TC com 6 meses • Escore nasal endoscópico de polipose com 6 meses • PNIF com 6 meses • Uso de medicações de resgate com 6 meses • Contagem de eosinógilos por lavagem nasal com 6 meses • Eventos adveroso	Omalimzumab compaado placbo resultaram em: • Sem diferença estatística no SNOT-20 ou SF-36 • Aumento de mudanças medianas nas opacidades sinusais nos cortes coronais da TC • Menos cursos de esteróides durante o estudo (mediana 0 vs 1, p<0,043) • Menor uso de antibióticos (0 vs 1, p<0,32) • Sem diferença signficativa no SNOT-20. Sem efeitos adversos em ambos grupos tratados

RSCcPN (rinossinusite crônica com pólipos nasais; RSOM-31, Medida de desfechos em rinossinusite-31; AQLQ, questionário de qualidade de vida em asma; SF-36, Short Form 36 pesquisa em saúde; QOL, qualidade de vida; IgE, imunoglbulina E; RSC, rinossinusite crônica; RSCsPN (rinossinusite crônica sem pólipos nasais;); SNOT, Teste de resultado sino-nasal; UPSIT, Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia; PNIF, Pico de fluxo inspiratório nasal.

ças estatísticas no escore total do Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pennsylvania (UPSIT), escores de endoscopia nasal, opacidade do seio na tomografia computadorizada, alteração mediana em eosinófilos percentuais na lavagem nasal, PNIF mediano) e sintoma nasal total mediano, pontuações entre os grupos omalizumabe e placebo. Os pacientes em omalizumabe usaram menos ciclos de esteroides durante o estudo (mediana 0 vs. 1, p <0,043) e menos uso de antibióticos (0 vs. 1, p <0,32) em comparação ao placebo. Não ocorreram efeitos colaterais ou eventos adversos durante o estudo. As investigações foram limitadas pelo baixo recrutamento de sujeitos devido ao risco percebido de placebo, alto comprometimento por tempo, alto volume de pacientes que não atendiam aos critérios de inclusão no estudo e um aviso emitido pela US Food and Drug Administration (FDA) sobre anafilaxia associada ao omalizumabe. Dados recentes não publicados apontam para um impacto significativo na linha de base no escore do pólipo nasal e mudança da linha de base no escore médio diário de congestão nasal, SNOT-22 e olfato.

Quanto a efeitos secundários, neste momento, há uma vasta experiência com tratamento com anti-imunoglobulina E (IgE), indicando uma muito pequena possibilidade de anafilaxia (233). mas alguma indicação de uma associação com eventos tromboembólicos arteriais e venosos levando a acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares (234).

6.1.14.2 Conclusão

A terapia anti-IgE tem sido proposta como uma terapia biológica promissora para RSC. Dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram anticorpo monoclonal anti-IgE incluíram pacientes com níveis séricos de IgE entre 20 kU / mL e 700 kU / mL e compararam omalizumabe (0,016 mg / kg por UI IgE / mL soro total; dose máxima de 375 mg) ao placebo. Ambos os estudos pequenos (<30 pacientes) não mostraram impacto na QV específica da doença, mas um estudo mostrou um efeito no domínio físico do SF-36 e do AQLQ (229). Um estudo (229) demonstrou escores mais baixos de sintomas (alteração da linha de base no grupo anti-IgE) para congestão nasal, rinorreia anterior, perda do olfato, chiado e dispneia, uma redução significativa dos pólipos nasais no exame endoscópico e escores de Lund-MacKay nas imagens radiológicas. Devido à pequena população estudada, estudos adicionais são necessários e estão em andamento. Os dados disponíveis são insuficientes para aconselhar sobre o uso de anti-IgE na RSC cPN no momento.

6.1.15 Anti-IL5

6.1.15.1 Resumo da evidência

Os tratamentos prévios da RSC tem incluído corticosteroides tópicos e sistêmicos, antibióticos a longo prazo e intervenção cirúrgica. No entanto, alguns pacientes têm doença recalcitrante, apesar da utilização das melhores práticas. A interleucina 5 (IL-5) é essencial para a diferenciação final em um eosinófilo e prolonga a sobrevivência da célula madura no tecido [235]. Observou-se que a IL-5 é elevada no tecido do pólipo nasal e, portanto, tornou-a um alvo potencial para o manejo de pacientes com asma não alérgica e RSC cPN [236, 237]. Alguns medicamentos foram submetidos a testes e estão disponíveis no mercado. Para os fins desta revisão, discutiremos o mepolizumabe e o reslizumabe, ambos bloqueadores da IL-5 livre, pois foram submetidos a testes clínicos randomizados. Ensaios clinicos randomizados sobre benralizumabe, um bloqueador da IL-5Rα, estão em andamento.

Foram identificados três estudos controlados por placebo [238-240] avaliando anticorpos monoclonais anti-IL5. Dois desses estudos avaliaram o mepolizumabe [238, 239]. enquanto um estudo avaliou o reslizumabe [240]. Apesar de esses estudos serem ensaios controlados por placebo, os dados não puderam ser agrupados para metanálise, portanto, cada artigo será discutido abaixo (Tabela 6.1.15.1.). Bachert et al. [238] avaliaram a eficácia do mepoluzimabe em pacientes com RSC cPN que também estavam em corticoide intranasal (FPNS 200 µg). Todos os pacientes receberam uma infusão a cada quatro semanas para um total de seis doses de mepolizumabe 750mg ou placebo. A eficácia foi medida como o número de pacientes que não precisavam mais de cirurgia revisional com base nos escores da EVA da gravidade da RSC e da polipose nasal após a implementação do mepolizumabe. Avaliações de outras QV, sintomas e função pulmonar também foram concluídas. Cento e cinco pacientes foram incluídos inicialmente e 74 concluíram o tratamento até a semana 25 para avaliação. Mais pacientes no grupo mepolizumabe não preencheram mais os critérios para cirurgia quando comparados aos do grupo placebo na semana 25 (ITT, 16 (30%) vs. 5 (10%); p = 0,006). Também houve diferenças significativas nos escores da EVA para rinorreia, obstrução nasal, muco e perda de olfato (diferença de tratamento: -2,3 (-3,4 a -1,2); p <0,001, -1,8 (-2,9 a -0,7); p = 0,002, -2,1 (-3,2 a -1,0); p <0,001, -1,9 (-2,9 a -0,9); p <0,001). Os escores do SNOT -22 também melhoraram significativamente no grupo mepolizumabe nas semanas 25 (diferença de tratamento: -13,2 (-22,2 a -4,2); p = 0,005). Houve benefício estatístico no PNIF em 25 semanas (diferença de tratamento: 26,7 (3,1 a 50,2); p = 0,027), mas não houve diferença estatística no teste de olfação ou na função pulmonar. Não houve diferenças significativas nos eventos adversos. Gevaert et al. [239] realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, avaliando o efeito do mepolizumabe na polipose nasal em 30 pacientes com pólipos de grau 3 ou 4 ou naqueles que tiveram recorrência após a cirurgia. Os pacientes receberam 750mg de mepolizumabe ou placebo por injeção intravenosa, 28 dias após duas doses. Os pacientes foram avaliados quanto a alterações nos escores de sintomas, NPS, CT, PNIF e atividade biológica (definida como contagem de eosinófilos no sangue, medidas de citocinas nas secreções nasais). Dados de segurança e eventos adversos também foram coletados. O grupo mepoluzimabe não mostrou diferença significativa nos sintomas, mas teve uma mudança maior em relação ao escore do pólipo basal, resultando em uma diferença significativa de tratamento quando comparado ao placebo (-1,30 (1,51); p = 0,028). Houve uma redução significativa no grupo tratado com mepolizumabe quando comparado ao placebo na contagem de eosinófilos no sangue, nos níveis séricos de proteína catiônica eosinofílica (ECP) e na IL-5Rα sérica entre os grupos (dados brutos não disponíveis). Não houve diferença nos níveis de ECP nasal, IL-5 ou IgE total.

Figura 6.1.15.1 Forest Plot do efeito da terapia biológica anti IL-5 vs placebo em relação aos eventos adversos em pacientes com RSCcPN após 2-3 meses de tratamento.

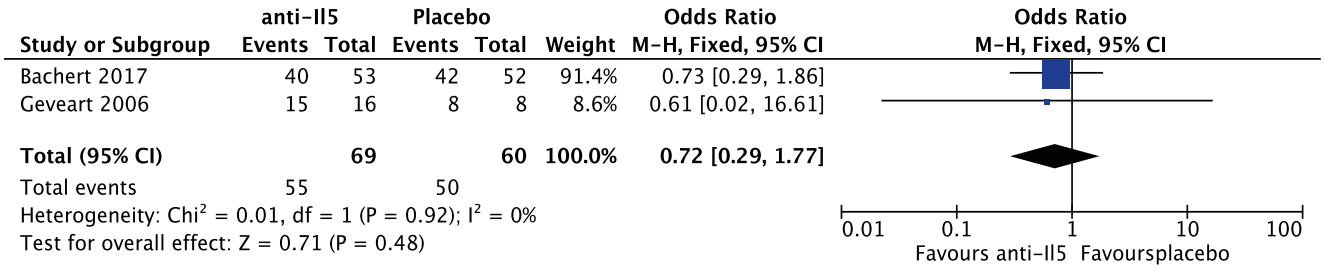


Tabela 6.1.15.1 Anti Il-5 para o tratamento de pacientes com RSCcPN.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Bachert 2017[238]	EDCCP	105 pacientes com RSCcPN severos	Mepolizumab 750mg IV q 4 semanas por 6 meses (n=54) vs efusões de placebo q 4 semanas por 6 meses (n=53)	Verificado com 25 semanas: • Numero de pacientes não mais precisando de cirurgia revisional • VAS severidade pólipos (0-10) • Escore de polipose nasal (0-8) • Escore de sintomas - VAS sintomas (rinorréia, muco, obstrução nasal, perda de olfato), SNOT 22, EQ-5D, PNIF, OLFATO (0-12) • Eopsinofilos • FEV1/FVC/PEFR	• Pacientes no grupo Mepo não mais preencheram critérios de cirurgia compados ao grupo placebo (ITT<16(30%) vs 5 (10%) p=0.006) • Melhora significativa no grupo Mepo para escores VAS (rinorr;eia, muco, obstrução nasal e perda de olfato, no SNOT22 (28.8(22)) vs 38.2 (24.5) e no PNIF (diferença média 26.7 (3.1-50.2) p=0.027 • Melhora signficativa no grupo Mepo sobre o placebo na severidade da polipose nasal escores VAS (mudança média; -1.8 (-2.9-0.8) p=0.00
Gevaert 2011[239]	EDCCP	30 pacientes com RSCcPN severos	Mepolizumab 750mg IV q 4 semanas x 2 doses (n=20) vs placebo q 4 semanas x 2 doses (n=10)	Verificado com 8 semanas: • Escore de polipose nasal (0-8) • TC (melhora, pior, nenhuma mudança) • PNIF • Escore de sintomas (Escore de sintomas - VAS sintomas (rinorréia anterior, obstrução nasal, PND, perda de olfato (0-12)) • Atividade biológica (eosinofilia sanguínea, ECP sérica, IL5Ra sérico, ECP nasal, IL5, IgE)	• Sem diferenças significativas nos escores de sintomas • Melhoras significativas no escore total de pólipos na semana 8 (difrenença do tratamento de -1.3 (SD1.52), p=0.028) com melhora aumentada no grupo Mepo (60% vs 10% ou 13.5, p+0.018) • Melhora no PNIF da avaliação basal no grupo Mepolizumab comparado ao grupo placebo (valores não disponíveis) • Redução significativa nas contagens de eosinófilos, ECP sérica, e na ILR5a no grupo mepolizumab, mas não nas dosagens nasais da ECP, IL5 ou IgE
Gevaert 2006[240]	EDCCP	24 pacientes com RSCcPN	Reslizumab 3mg/Kg (n=8) ou 1mg/Kg (n=8) x 1 dose v placebo (n=8)	Verificado com 4 semanas: • Tamanho dos pólipos nasais (0-8) • Escore de sintomas (Escore de sintomas - VAS sintomas (rinorréia anterior, obstrução nasal, PND, perda de olfato, pontuação não óbvia) • PNIF • Contagens de eosinófilos (local e periféric), ECP (local e periférico), eotaxin (local e periférico) IL% (local e periférico)	• Sem melhora significativa nos escores nasais ou PNIF • Escore de polipose nasal significativamente reduzido em um ponto de avaliação com 1mg/Kg (resultados não disponíveis) • Diminuição significativa na eosinofilia, ECP sérica, e IL5Ra solúvel (resultados não disponíveis)

RSCcPN, Rinossinusite crônica com Polipose nasal, GND, gotejamento pós nasal,ECP; Proteína catiônica eosinofílica; PNIF, pico de fluxo inspiratório nasal; EDCCP, Ensaio Clínico duplo cego contra placebo; OR, odds ratio; SD Desvio padrão; FEV1, volume expirat;orio forçado 1; FVC, Cpacidade VItal forçada; PEFR, taxa de pico de fluxo expiratório; SNOT, Teste de resultado sino-nasal

Gevaert et al. (240) realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de segurança e farmacocinética, que avaliou o reslizumabe em 24 pacientes com RSC cPN. A atividade biológica do anticorpo monoclonal foi avaliada por meio de NPS endoscópico, sintomas sinusais, eosinófilos periféricos, níveis de eotaxina periférica e local, níveis de ECP e IL5. Os pacientes (n = 24) foram divididos em três grupos: recebendo 1 mg / kg de reslizumabe, 3 mg / kg de reslizumabe ou um placebo via IV para uma dose. Eventos adversos e dados de segurança também foram obtidos. Vinte e três (95,8%) indivíduos relataram pelo menos um evento adverso, que era mais frequentemente uma infecção respiratória superior. Não houve diferença significativa nos escores dos sintomas ou no pico do fluxo inspiratório nasal nos dois grupos de tratamento em comparação ao placebo. O NPS foi apenas significativamente menor na semana 12 no grupo de tratamento 1mg / kg em comparação com os valores basais. No entanto, este estudo não foi desenvolvido para determinar diferenças nas variáveis de eficácia. O reslizumabe causou uma diminuição significativa na contagem de eosinófilos no sangue em ambos os grupos tratados quando comparado ao grupo placebo. Estes resultados foram evidentes logo 12 horas após a administração. Achados semelhantes também foram verdadeiros para ECP e IL5Rα séricos, no entanto, as contagens de eosinófilos sofreram rebote significativo nos grupos de tratamento nas semanas 24 e 32 após a administração do tratamento.

6.1.15.2 Segurança

Os únicos dados que puderam ser agrupados para a metanálise foram o número de pacientes que sofreram um evento adverso. Não houve significância estatística entre o grupo placebo e o grupo anti-IL-5 (SMD 0,72 (0,29,1,77), p = 0,48, dois ensaios, 129 pacientes) (Figura 6.1.15.1.). Diferentemente da RSC, há uma experiência significativa com anti-Il5 em outras doenças dirigidas por Th2, como a asma, que mostram um perfil de segurança favorável durante o tempo usado até o momento (241-244). Em todos esses estudos, os pacientes já haviam sido submetidos a terapia convencional, incluindo cirurgia sinusal e irrigações tópi-

cas com corticosteroides, com esses medicamentos reservados como opção de tratamento para pacientes considerados recalcitrantes, apesar dos melhores esforços. Este é um complemento importante ao nosso arsenal para o tratamento desses pacientes com RSC de difícil controle. A posição relativa dos diferentes anticorpos monoclonais deve ainda ser determinada.

6.1 15.3 Conclusão

No momento, o único tratamento anti-Il-5 estudado na RSC é o mepolizumab. Há apenas um grande estudo com poder suficiente que mostrou uma redução significativa na necessidade de cirurgia dos pacientes e uma melhora nos sintomas. O grupo líder do EPOS2020 recomenda o uso de mepolizumabe em pacientes com RSC cPN que preenchem os critérios para o tratamento com anticorpos monoclonais [245] (consulte o capítulo 1).

O dupilumabe é o único anticorpo monoclonal que está aprovado para o tratamento de RSC cPN no momento. O painel recomenda o uso do dupilumabe em pacientes com RSC cPNP que preencham os critérios de tratamento com anticorpos monoclonais.

6.1.16 Anti-IL4 / IL13

6.1.16.1 Resumo da evidência

IL-4 e IL-13 são mediadores potentes da imunidade do tipo 2, com funções sobrepostas e distintas. A IL-13 e a IL-4 compartilham parcialmente as mesmas vias sinalização e receptores e ambas estão profundamente envolvidas na síntese de IgE, na ativação de eosinófilos, na secreção de muco e na remodelação das vias aéreas. A IL-4 é um fator de diferenciação importante que leva a uma resposta do tipo TH2 iniciando a diferenciação de células T em direção ao subtipo TH2. A IL-4 também induz a produção de citocinas e quimiocinas associadas ao tipo 2, como IL-5, IL-9, IL-1 3, TARC e fotaxina. Além disso, IL-4 e IL-13 são os principais responsáveis pela troca da classe de isotipo das células B para produzir Ig (246).

6.1.16.1.1. Dupilumabe

Existem dados recentes sobre a eficácia do dupilumabe na RSC cPN (tabela 6.1.16.1). O dupilumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano para a subunidade a do receptor de IL-4, que inibe a sinalização de IL-4 e IL-13 que é administrada como injeção subcutânea. Não há outros ensaios clínicos randomizados realizados em pacientes com RSC cPN com outros agentes anti-IL-4 / IL-13, como Tralokinumab e Lebrikizumab-IL-13.

Bachert et al. [247] realizaram um estudo de grupo paralelo, duplo-cego e controlado por placebo, em 2013, que randomizou 60 adultos com RSC cPN em dois grupos. Após um período de quatro semanas de tratamento com mometasona, os pacientes foram alocados aleatoriamente para terapia adicional com dupilumabe subcutâneo (carga de 600 mg seguida por 15 doses semanais de 300 mg) ou placebo por 16 semanas. Pacientes tratados com dupilumabe tiveram melhora significativa no SNOT-22, gravidade da rinossinusite, obstrução nasal, escore de olfato UPSIT, escore de pólipo nasal (EPN) e escore de CT (LMS) e resultados de asma (VEF 1 e controle) comparado ao placebo. Bachert et al. [248] publicaram os resultados de dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos e controlados por placebo, de fase 3 do grupo paralelo que avaliaram o dupilumabe adicionado ao tratamento padrão em adultos com RSC cPN grave. No estudo Liberty NP SINUS-24, os pacientes foram randomizados 1: 1 a 24 semanas com dupilumabe 300 mg subcutâneo ou placebo a cada duas semanas. Liberty NP SINUS-52, os pacientes foram randomizados 1: 1: 1 a 52 semanas dupilumab 300mg cada duas semanas, 24 semanas, em cada duas semanas, em seguida, 28 semanas dupilumab 300mg de quatro em quatro semanas, ou 52 semanas placebo a cada duas semanas. Em ambos os estudos, o tratamento com dupilumabe melhorou significativamente o SNOT -22, a gravidade da doença de rinossinusite (EVA), a obstrução nasal, o escore de olfato UPSIT, NPS, LMS e os resultados de asma (VEF 1 e controle) em comparação ao controle.

Houve um estudo de Wenzel et al. [249] avaliando o SNOT-22 em um grupo de pacientes com asma persistente, moderada a grave e eosinofilia. Infelizmente, não foi avaliado se esses pacientes realmente tinham RSC, portanto não pudemos incluir o estudo. Foram realizados quatro estudos posthoc que não são levados em consideração nessa meta análise [250-253].

Os estudos de Bachert foram realizados estritamente da mesma maneira e puderam ser combinados em uma metanálise dos três estudos que avaliaram o dupilumabe adicionado ao tratamento padrão de atendimento aos pacientes com RSC cPN [247, 248].

O escore SNOT-22 (escala 0-110) aos 4-6 meses mostrou uma diminuição significativa e clinicamente relevante do MD - 19,61 (IC95% -22,53 - -16,69); 784 participantes; dois estudos; $I^2 = 0\%$) (Figura 6.1.16.1).

A gravidade da doença por rinossinusite (EVA) aos 4-6 meses mostrou uma diminuição significativa e clinicamente relevante do MD - 2,54 (IC95% -2,84 - -2,23); 784 participantes; dois estudos; $I^2 = 40\%$) (Figura 6.1.16.2).

O escore de congestão / obstrução nasal em 4-6 meses mostrou uma diminuição significativa e clinicamente relevante de MD - 0,86 (IC 95% - 0,98 - -0,75); 784 participantes; dois estudos; $I^2 = 0\%$) (Figura 6.1.16.3).

O olfato foi avaliado usando o UPSIT. O escore UPSIT em 4-6 meses mostrou uma diminuição significativa e clinicamente relevante de MD 10,83 (IC 95% 9,59 - 12,08); 784 participantes; dois estudos; $I^2 = 0\%$) (Figura 6.1.16.4).

O escore do pólipo nasal foi o desfecho primário nesses estudos. A pontuação média do pólipo nasal nesses estudos foi de cerca de 6, indicando doença polipoide severa. O escore do pólipo nasal aos 4-6 meses mostrou uma diminuição significativa do MD -1,79 (IC 95% -2,01 - -1,56); 784 participantes; dois estudos; $I^2 = 65\%$) (Figura 6.1.16.5).

O escore de Lund-Mackay (escala 0-48) aos 4-6 meses mostrou uma diminuição significativa do SMD -1,50 (IC95% -1,84 - -1,16); 784 participantes; dois estudos; $I^2 = 71\%$) (Figura 6.1.16.6). Finalmente, houve um impacto significativo no ACQ e no VEF1. Como o ACQ5 e o ACQ6 foram usados, os dados não puderam ser combinados em uma metanálise, mas ambos os estudos mostraram uma melhora significativa em relação ao placebo. O VEF1 pôde ser combinado em uma metanálise e mostrou uma melhora significativa no VEF1 (l) aos 4-6 meses de MD 0,21 (IC

Figura 6.1.1.16.1 Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo no SNOT-22 em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses

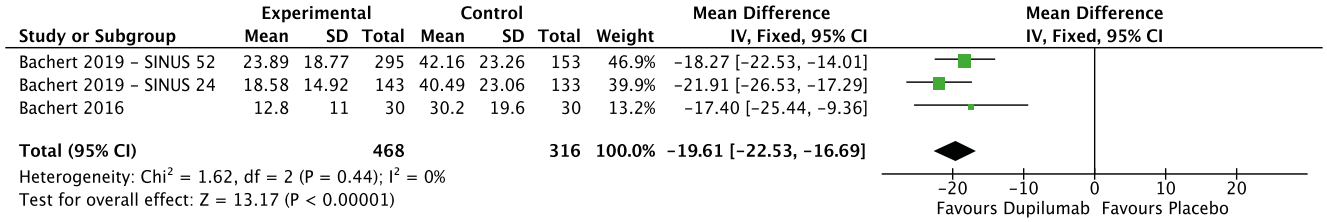


Figura 6.1.1.16.2 Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo no severidade da rinossinusite (VAS) em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses

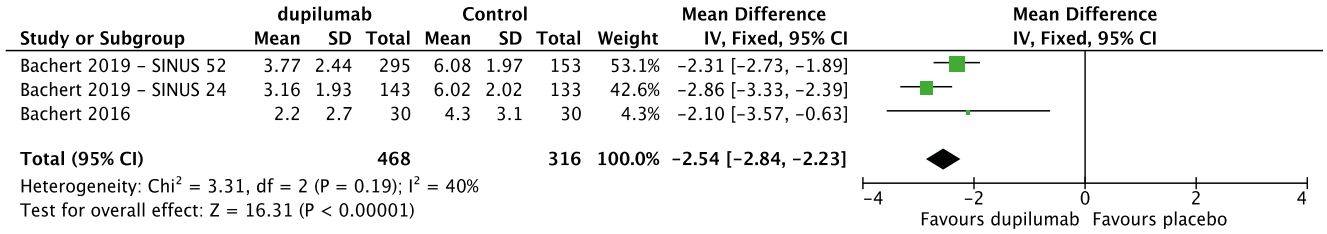


Figura 6.1.1.16.3 Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo nos escores de congestão/obstrução nasal em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses.

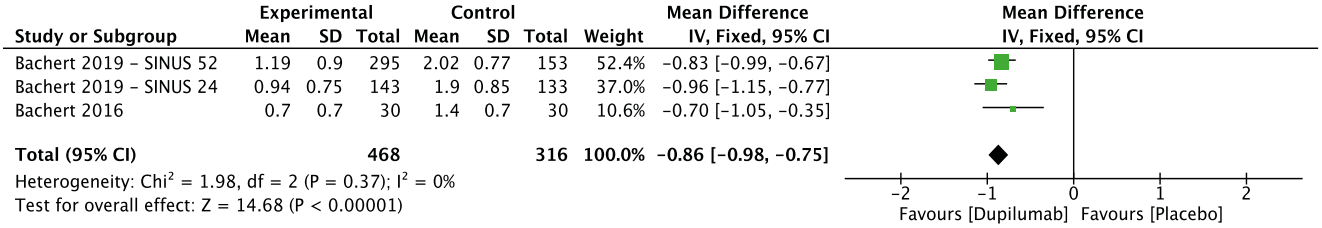


Figura 6.1.1.16.4. Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo no UPSIT em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses.

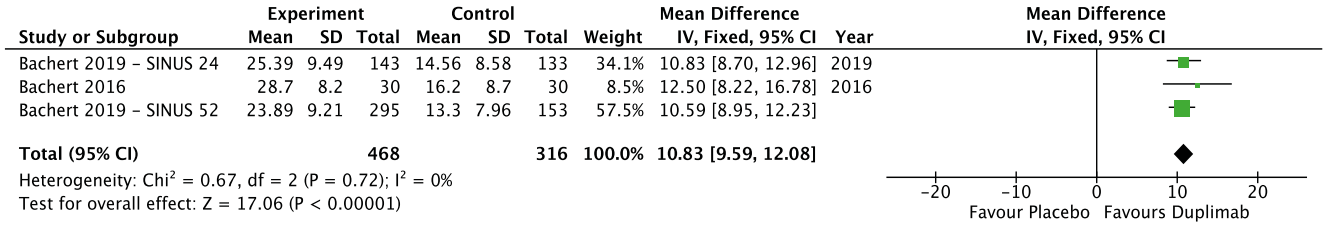


Figura 6.1.1.16.5 Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo no escore polipose nasal em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses.

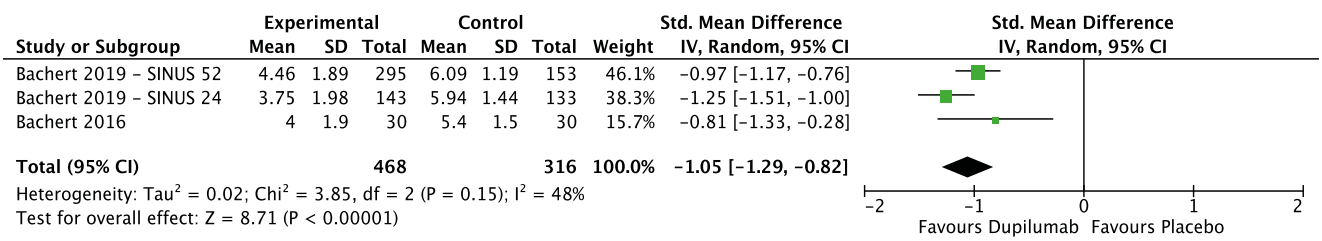


Figura 6.1.1.16.6 Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo no escore de Lund-Mackay em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses.

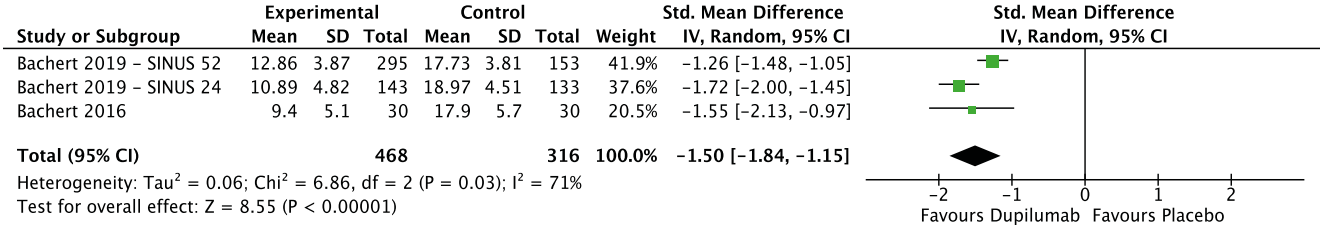


Figura 6.1.1.16.7 Forest plot do efeito do Dupilumab vs placebo na FEV1 em pacientes com RSCcPN apos 4-6 meses.

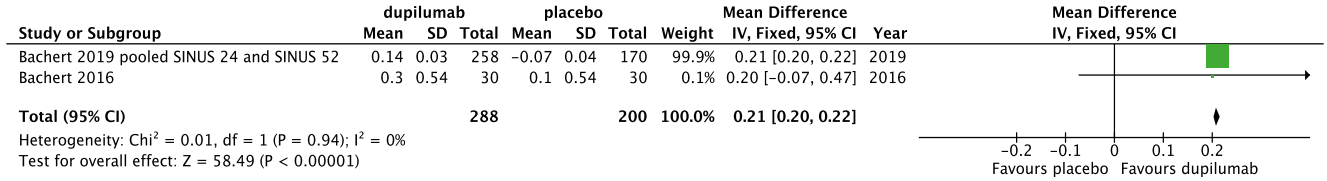


Tabela 6.1.1.16.1 Dupilumab no tratamento de pacientes com RSCcPN

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Bachert 2019[248]	2x EDCCP	SINUS-24: 276 pacientes com RSCcPN SINUS -52: 448 pacientes com RSCcPN	SINUS-24: • Dupilumab (300mg q2semanas) por 24 semanas (n=143) • 1 placebo por 24 semanas (n=133) SINUS-52: • Dupilumab 300mg a cda 2 semanas por 52 semanas (n=150) • Dupilumab 300mg a cada 2 semanas por 24 semanas então 300mg a cada 4 semanas por 28 semanas (n=153) • Placebo de 2-3 semanas por 52 semanas (n-153) • Em ambos estudos 4 semanas de agrupamento e durante estudo jatos de 100 µg de mometasona cada narina 2x ao dia	Com 24 e 54 semanas: • SNOT-22 • Severidade da rinossinusite(VAS) • Congestão nasal • UPSIT (olfato) • Escore de polipose nasal (NPS) • TC (LMS) • ACQ5 • FEV1	Dupilumab resultou em melhora significativa nos desfechos em ambos estudos em relação ao placebo em 24 e 52 semanas: • SNOT22 • Severidade da Rinossinusite (VAS) • Congestão nasal • UPSIT (olfato) • EPS • LMS • ACQ5 • FEV1
Bachert 2016[247]	EDCCP	60 pacientes com RSCcPN refratarios ao uso de CINS	• Dupilumab (600mg de ataque, 300mg semanalmente n=30 • Placebo n=30 • 4 semanas de agrupamento e agrupamento e durante estudo jatos de 100 µg de mometasona cada narina 2x ao dia	Com 16 semanas: • SNOT-22 (QOL) • (Severidade da rinossinusite (VAS) • Congestão nasal • UPSIT (olfato) • Escore de polipose nasal (NPS) • TC (LMS) • ACQ5 • FEV1	Dupilumab resultou em melhora significativa nos desfechos em ambos estudos em relação ao placebo com 16 semanas • SNOT22 • Severidade da Rinossinusite (VAS) • Congestão nasal • UPSIT (olfato) • EPS • LMS • ACQ5 • FEV1

EDCCP, Ensaio Clínico duplo cego contra placebo; RSCcPN, Rinossinusite crônica com Polipose nasal; Pts, pacientes; SNOT, Teste de resultado sino-nasal; VAS, escala visual analógica; UPSIT, Teste de Identificação de Olfato da Universidade da Pensilvânia; EPS, Escore de polipose nasal; LMS, escore de Lund-Mackay; ACQ5, questionario de controle de asma 5; FEV1, Volume forçado expiratório; CINS, corticoide intranasal; QQL, qualidade de vida; ACQ6, Questionário de Controle de Asma 6

Tabela 6.1.17.1 Probioticos no tratamento de pacientes com RSC

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Martensson 2017[258]	ECRDC cruzado com pelo menos 4 semanas de seleção	21 pacientes com RsCsPN	• Jato nasal com LAB (uma mistura de 9 lactobacilos e 4 bifdobacteria) por 14 dias • Jatos nasais de placebo por 14 dias	• SNOT-22 • Microbiologia • Mediadores inflamatórios nos fluidos de lavagem nasal	• Sem diferença significativas em quaisquer parâmetros avaliados
Mukerij 2009[257]	EDCCP	77 pacientes com RSC	• Probioticos de Lactobacilos rhamnosus R0011 (500 milhões de celulas ativas/ comprimido) 2 x dia por 4 semanas (n=39) • Tratamento com Placebo oral 2x dia por 4 semanas (n=38)	Com 4 e 8 semanas • SNOT-22 • Sintomas	• Sem diferenças significativas entre grupo probiótico e placebo

RSC, rinossinusite crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem polipose nasal; BPPC, Ensaio Clinico duplo cego; DBPCT, ensaio clínico duplo cego contra placebo; SNOT-22, Teste de resultado sino-nasal 22; SNOT-20 Teste de resultado sino-nasal 20.

95% 0,20 - 0,22); 488 participantes; dois estudos; $I^2 = 0\%$) (Figura 6.1.16.7).

Os eventos adversos mais comuns (nasofaringite, agravamento dos pólipos nasais e asma, dor de cabeça, epistaxe, eritema no local da injeção) foram mais frequentes com o placebo. Ao avaliar todos os estudos com dupilumabe, o medicamento parece induzir conjuntivite em pesquisas em pacientes com dermatite atópica, mas não houve estudos com asma e RSC cPN [254]. Nenhum outro evento adverso foi relatado na literatura até o momento.

6.1.16.2 Conclusão

O dupilumab é o único anticorpo monoclonal que está aprovado para o tratamento de RSC cPN no momento. O painel recomenda o uso de dupilumabe em pacientes com RSC cPN que preenchem os critérios para o tratamento com anticorpos monoclonais [245].

6.1.17 Probióticos

6.1.17.1 Resumo da evidência

Um microbioma comensal com distúrbio local pode ser um fator etiológico na rinossinusite crônica. Apesar da significativa heterogeneidade no desenho do estudo, amostragem de tecidos, processamento e análise de bioinformática, resultados consistentes emergiram da literatura recente. Indivíduos saudáveis e pacientes com RSC têm uma carga bacteriana geral semelhante de doença e compartilham muitos filos comuns. Pacientes com RSC, no entanto, rotineiramente mostram reduções nos marcadores da biodiversidade. Os tratamentos médico e cirúrgico parecem influenciar o microbioma nasossinusal, com certas cepas bacterianas associadas a melhores resultados do tratamento. A presença de disbiose microbiana na RSC é agora apoiada por numerosos estudos. Se essa disbiose é uma causa ou uma associação do processo da doença permanece pouco claro [255, 256].

Identificamos dois estudos sobre terapia probiótica, um oral [257] e um avaliando um spray nasal [258] (Tabela 6.1.17.1.). Ambos os estudos avaliaram o SNOT e não mostraram diferenças significativas entre probiótico e placebo. O estudo de Mukerji et al. mostrou uma redução significativa no SNOT-20 e sintomas após quatro semanas de tratamento no grupo probiótico e não no grupo placebo em comparação com o basal, mas as diferenças entre os grupos não foram significativas e a mudança do basal não foi encontrada após oito semanas.

Além disso, não foram encontradas diferenças nas bactérias cultivadas ou mediadores inflamatórios.

6.1.17.2 Conclusão

Embora as terapias probióticas mostrem promessa teórica, os dois estudos realizados até o momento não apresentaram diferenças em comparação ao placebo. Por esse motivo, o grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso de probióticos no tratamento de pacientes com RSC.

6.1.18 Medicamentos mucoativos

6.1.18.1 Resumo das evidências

As drogas mucoativas são usadas regularmente como opção terapêutica para alteração do muco, incluindo hipersecreção. Os medicamentos podem ser divididos em expectorantes (como solução salina hipertônica), mucorreguladores que regulam a secreção mucosa (como carbocisteína e anticolinérgicos), mucolíticos que diminuem a viscosidade mucosa (como N-acetilcisteína, erdosteína e DNase) e mucocinéticos: medicamentos que aumentam a depuração mucociliar agindo nos cílios (como broncodilatadores e surfactantes).

A avaliação das vias aéreas inferiores mostrou que o tratamento com mucolíticos pode produzir uma pequena redução nas exacerbações agudas e um pequeno efeito na qualidade de vida geral em pacientes com bronquite crônica ou DPOC [259]. Pequenos benefícios do manitol, inalação de solução salina normal e hipertônica foram encontrados em pacientes com doenças pulmonares crônicas fora da FC [260]. Os efeitos adversos da rh-DNase na função pulmonar sugerem que não deve ser administrado em bronquiectasias não-FC [260]. Os dados em pacientes com RSC são muito limitados (Tabela 6.1.18.1.). Há um ECR avaliando a adição de S-carboximetilcisteína (1500 mg / dia) à claritromicina (200 mg / dia) [261]. Os autores não encontraram diferenças significativas no efeito no SNOT-20 ou na tomografia computadorizada em 12 semanas, mas uma porcentagem significativamente maior de pacientes com uma resposta sintomática notavelmente eficaz em 12 semanas, mas não em quatro e oito semanas e também uma porcentagem significativamente maior de pacientes com características melhoradas de secreção nasal e redução de disfunção pós-nasal. Houve um pouco mais de eventos adversos do que apenas a claritromicina, mas nenhum foi sério.

Tabela 6.1.18.1 Drogas ativas em relação ao muco no tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Hoza 2013[262]	Estudo prospectivo não randomizado não intervencionista pós autorização	60 pacientes com RSCcPN	• Erdosteina 300mg 2xs dia por 3 meses (n=33) • Erdosteina 300mg 2xs dia combinado com jatoss nasais de mometasona (dosagem não sabida) por 3 meses (n=27)	• SNOT-22 • EPN • Eventos adversos	• Após 3 meses somente o grupo erdosteina sozinha comparado ao erdosteina mais mometasona teve melhoras significativas no SNOT-22 e no escore de pólipos • Não hpuve diferença significativa nos eventos adversos que foram leves
Majima 2012 [261]	ECR	425 pacientes com RSC (318 analisados)	• Claritromicina (200mg/dia) por 12 semanas (n=213) • CLaritromicina (200mg/dia) e carboximetilcisteina (1500mg/dia; grupo associação) por 12 semanas (n=212)	• SNOT-20 com 12 semanas • ATC com 12 semanas • % de pacientes efeitos destacados ou respostas marcantes com 4,8 e 12 semanas • % de pacientes com melhorias na endoscopia • Eventos adverosos	• Sem diferença signficativa no SNOT-20 ou TC com 12 semanas • Aumento significativo do percentual de pacientes com respostas mrcadamente efetivas ou efetivas com 12 semanas, mas sem esse impacto com 4 e 8 semanas. • Aumento signficativo do percentual de pacientes com melhoras nas características da secreção nasal e redução da gota pós nasal. • Sem eventos adveross sérios

RSC, RSCcPN, rinossinusite crônica com polipose nasal; SNOT-22, Teste de resultado sino-nasal 22; EPN, escore de polipose nasal; SNOT-20 Teste de resultado sino-nasal 20; ECR, ensaio clínico randomizado

Um segundo estudo é um estudo prospectivo não-randomizado, não intervencionista, avaliando o efeito da erdosteína [262]. A erdosteína foi originalmente desenvolvida como um agente mucolítico. Além disso, também demonstrou ter efeitos antibacterianos, antioxidantes e, o mais importante, anti-inflamatórios [262, 263].

6.1.18.2 Conclusão

Os dados sobre o efeito de agentes mucoativos na RSC são muito limitados. O único EDCPC mostrou uma porcentagem significativamente maior de pacientes com resposta efetiva e melhores características de secreção nasal em 12 semanas. O grupo diretor do EPOS2020 considerou a qualidade dos dados insuficiente para aconselhar sobre o uso de mucoativos no tratamento de pacientes com RSC.

6.1.19 Tratamento à base de plantas

6.1.19.1 Resumo da evidência

A fitoterapia representa um tratamento complementar e alternativo usado relativamente com frequência para RSC. No entanto, a segurança e eficácia dos fitoterápicos para o tratamento da RSC são atualmente incertas. A maioria dos estudos não é aleatória. Foram encontrados cinco ensaios clínicos randomizados: quatro com aplicação local [264-267] e um estudo muito grande com o Tabelat BNO 1016 [268]. O BNO 1016 foi estabelecido para uso em pacientes com rinossinusite aguda e é comercializado sob a marca comercial 'Sinupret extract CT'. Contém o extrato seco de cinco medicamentos fitoterápicos, a saber, raiz de genciana, flor de prímula, erva azeda, flor de sabugueiro, verbena, na proporção de 1: 3: 3: 3: 3. A eficácia na rinossinusite aguda foi demonstrada em um estudo randomizado controlado por placebo [269].

Um EDCPC com 929 pacientes examinou o BNO 1016 (extrato de Sinupret) na SRC. Duas doses diferentes de extrato de Sinupret (240 mg ou 480 mg por dia) foram comparadas ao placebo, com um período de tratamento de 12 semanas. O endpoint primário foi o escore médio maior de sintomas (MSS) nas semanas 8 e 12 de tratamento. Os desfechos secundários incluíram gravidade dos sintomas por EVA, atividade profissional e QV (pontuação SNO T-20). O extrato de Sinupret não foi superior ao placebo em relação ao endpoint primário. No entanto, em pacientes com diagnóstico de RSC por> 1 ano e MSS basal> 9 (no máximo 15), uma análise de sensibilidade post-hoc mostrou um benefício significativo nos MSS e na atividade de trabalho (WPAI: GH) às 12 semanas de tratamento com o uso do extrato de Sinupret quando comparado ao placebo [268]. No total, 1.215 eventos adversos foram relatados por 528 (57,0%) pacientes durante o período de tratamento, a maioria de intensidade leve a moderada. Suspeitou-se de uma relação com o medicamento em estudo em 18 pacientes (5,9%) tratados com o extrato de 480 mg de Sinupret, 14 pacientes (4,4%) tratados com 240 mg e em 12 pacientes (3,9%) que receberam placebo. Os eventos adversos relacionados a medicamentos mais comuns relatados para os 480mg, 240mg e placebo foram dor abdominal superior (1,3%, 1,3%, 0,7%), diarreia (0,3%, 0,6%, 1,3%) e dor de cabeça (1,3%, 0,3%, 0,7%). Eventos adversos levaram à descontinuação em 20 pacientes (total de 2,2%, 1,6% no grupo placebo, 2,0% em 240mg e 3,0% em 480 mg). Eventos adversos graves foram observados em 11 pacientes (1,2%) durante o período de tratamento; nenhuma relação causal com a medicação em excesso foi observada para todas elas. Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos parâmetros laboratoriais ou nos sinais vitais nos pacientes tratados com extrato de Sinupret em comparação ao placebo.

Dos quatro estudos locais, três mediram qualidade de vida com SNOT [264-266], dois a gravidade dos sintomas [265, 267] e dois tomografias computadorizadas [264, 266]. Os estudos foram muito diferentes para combinar em uma metanálise. Um estudo encontrou uma melhora significativa no grupo tratado com spray nasal Nigella Sativa versus solução salina no SNOT -20, endoscopia e tomografia computadorizada no tratamento de quatro semanas. Dois estudos compararam ao tratamento com FPNS. Um não mostrou diferença em relação ao spray nasal de diproporanato de

Tabela 6.1.20.2. Acupuntura para o tratmento de patientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Jiang 2012[34]	EDCCP	53 pacientes com RSCsPN	• Medicina Chinesa com ervas (2g de granulos de Tsang-ErhSan e 1g de extrato em pó de Houttuyn-ia 2x dia por 8 semanas • Eritromicina (250mg 2x dia por 8 semanas com placebo de eritromicina (n=26) • Eritromicina (250mg 2x dia por 8 semanas com CHM placebo) n=27)	• SNOT-20 • Escore Endoscópico • Teste transito da sacarina • Taxa de cultura bacteriana antes e com 8n semanas de tratamento	• Sem diferenças significativas entre os grupos
Liang 2011[271]	EDCCP	97 pacientes com RSC pós operatório	• Medicina Chinesa com ervas (2g de granulos de Tsang-ErhSan e 1g de extrato em pó de Houttuyn-ia 2x dia por 8 semanas com 4 semanas de placebo de amoxicilina (n=33) • Amoxicilina 250mg 3x dia por 4 semanas e placebo de CHM por 8 semanas (n=34) • Placebo n=30	• RSOM-31 • escore endoscópico • Rinometria acústica • Swabs nasal com 8 semanas de pós operatório • TC (Lund-Machay	• Sem diferenças significativas entre os grupos

RSC; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; EDCCP, Ensaio Clínico Duplo Cego contra Placebo; MCH, medicina chinesa com ervas; SNOT-20 Teste de resultado sino-nasal 20; RSOM-31, Medida de desfechos em rinossinusite-31; TC, tomografia computadorizada; LM, Lund-Mackay

Tabela 6.1.20.2. Acupuncture for the treatment of patients with RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Stavem 2008[272]	ECR (investugadir não cegado, pacientes pacialmente cegados)	66 pacientes com RSCsPN (49 avaliados)	• Acupuntura chinesa tradcicional (10 tratamentos em 4 semanas))n=17) • Acupuntura Sham (10 tratamentos em 4 semanas)(n=15) • Manejo médico (xilometazolina e irrigações salinas normais por 1 semana, corticoides orais por 14 dias e antibióticos - ou cefalexina 1,5 g diarias por 10 dias ou azitromicina 50 mg por 7 dias (n=17)	• CSS • SF-36 no início e com 12 semanas	• Sem diferença significativa em quaisquer desfechos entre os grupos
Rössberg 2005[274]	ECR	55 pacientes (49 avaliados com 4 semanas, 37 com 12 semanas e 29 com 1 ano))	• Acupuntura chinesa tradcicional (10 tratamentos em 4 semanas) ()n=25) • Acupuntura mínima em pontos não específicos de acupuntura 10 tratamentos bilaterais em 4 semanas) (n=19) • Manejo médico convencional de solução salina de xilometazolina por 1 semana e corticoides orais por 14 dias (n=21) • Além de cafexina 1.5g diarias por 10 dias (n=14) ou azitromicina 500mg por 7 dias (n=6)	• SF-36 com 12 semanas • QOL (EVA) com 12 semanas • Escore total sintomas com 4,12 e 52 semanas • TC com 4 semanas	• Trataemtno convecional melhorou TC com 4 semanas nos dois grupos acupuntura • Escore total de sintomas com tendência de melhora com 4 semanas (p=0.06) comparativamente aos dois grupos • Melhora signficativa no SF-36 e no QOL (EVA) com 12 semanas para o grupo tratamento convencional em relação aos dois grupos acupuntura • Após 12 meses 15 pacientes relataram terem sido submetidos a cirurgia para RSC (grupo tratamento convencional 5, acupuntura 6, Sham 4) e ocorreu uma pequena diferença no escore de sintomas entre os grupos (p=0.32)

CSS, Pesquisa Sinusite Crônica; RSC, rinossinusite crônica;; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; ECR, ensaio clínico randomizado; SF-36 Short Form (36) Pesquisa em Saúde; QOL qualidade de vida; EVA,, escala visual analógica, TC, tomografia computadorizada.

fluticasona (FPNS), mas no outro, a administração intranasal de sinupium (P. anisium) gotas com a FPNS; curiosamente, a administração intranasal de P. anisium levou a uma melhora significativamente maior (p = 0,012) no escore SNOT-22 quando comparado ao FPNS. No entanto, a falta de ocultação aumenta o viés de desempenho [266]. Sinupium foi bem tolerado pelos pacientes. Não houve efeitos adversos graves em nenhum dos grupos.

6.1.19.1 Conclusão

Dos cinco ensaios clínicos randomizados que avaliaram o tratamento à base de plantas, um grande EDCPC, embora uma análise de sensibilidade post-hoc, mostrou um benefício significativo no escore de sintomas principais às 12 semanas do tratamento sobre o placebo em pacientes com diagnóstico de RSC por> 1 ano e MSS basal > 9 (no máximo 15) não apresentaram efeito geral [268]. Dos quatro estudos que avaliaram diferentes tratamentos fitoterápicos locais, três mostraram um efeito favorável. No entanto, nem todos os estudos foram cegados e a qualidade dos estudos foi variável.

O tratamento não mostra significativamente mais eventos adversos que o placebo. A qualidade da evidência para o tratamento local é baixa.

Com base nos dados disponíveis, o grupo EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de fitoterápicos na RSC.

6.1.20 Medicina tradicional chinesa e acupuntura

Medicina complementar e alternativa (MCA) é comumente questionada e frequentemente usada por pacientes com RSC [270]. Muitas terapias MCA diferentes estão disponíveis, incluindo medicamentos fitoterápicos, homeopatia e medicina tradicional chinesa. Identificamos cinco ECRs para revisão.

6.1.20.1 Medicina Chinesa Tradicional

Dois estudos examinaram o uso da Medicina Tradicional Chinesa na RSC. Um estudo em 53 RSC sNP comparou o medicamento herbal chinês (CHM) Tsang-Erh-San com o Houttuynia com um grupo controle de eritromicina [34] (Tabela 6.1.20.1). Às oito semanas, ambos os grupos tiveram uma melhora significativa em sua pontuação no SNOT-20, no entanto, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Nenhuma intervenção influenciou o escore endoscópico ou a taxa de cultura bacteriana. A validade dessas melhorias não é clara devido ao inexistência de controle placebo. Outro estudo em 97 pacientes pós operatórios com RSC comparou o mesmo CHM (Tsang-Erh-San com Houttuynia) com amoxicilina e placebo [271]. Todos os três grupos tiveram melhorias significativas no RSOM-31 e no escore endoscópico oito semanas após a cirurgia, no entanto, não houve diferença significativa entre os três grupos. Não houve diferença significativa no pós-operatório entre os três grupos na rinometria acústica e na pontuação na TC.

6.1.20.2 Acupuntura tradicional chinesa

Em alguns países, a acupuntura é usada para tratar a RSC, embora quase não haja documentação sobre o efeito. Foram encontrados dois estudos do mesmo grupo avaliando a qualidade de vida relacionada à saúde comparando a acupuntura tradicional chinesa, a acupuntura falsa e 2-4 semanas de medicação com antibióticos, corticosteroides, solução de cloreto de sódio a 0,9% e descongestionantes locais [272, 273]. A alteração na qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada ao longo de 4-52 semanas usando os questionários Chronic Sinusitis Survey (CSS), Short form 36 (SF-36). pontuação total dos sintomas e tomografia computadorizada. Um estudo [274] em geral mostrou melhor efeito do tratamento convencional do que a acupuntura tradicional chinesa e a acupuntura simulada, o outro não mostra diferença nos efeitos sobre CSS ou SF-36 entre os grupos de acupuntura tradicional chinesa e de simulação de acupuntura (Tabela 6.1.20.2).

6.1.20.3 Conclusão

Não há evidências de que a medicina tradicional chinesa ou a acupuntura sejam mais eficazes que o placebo no tratamento da RSC. A segurança da medicina chinesa não é clara, porque a maioria dos trabalhos não está prontamente acessível [275]. Eventos adversos menores e graves podem ocorrer durante o uso da acupuntura e modalidades relacionadas, contrários a impressão comum de que a acupuntura é inofensiva [276]. Por esse motivo, o grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso da medicina tradicional chinesa ou acupuntura.

6.1.21 Furosemida tópica e verapamil oral

6.1.21.1 Resumo da evidência

Embora a intervenção cirúrgica tenha sido frequentemente a base no tratamento de pólipos nasais, a propensão para alguns pacientes recidivarem levou a novas investigações com terapias destinadas a prevenir a recorrência. Dois desses medicamentos são o verapamil e a furosemida.

O verapamil é um não- di-hidropiridina bloqueador de canal do Ca +, administrado por via oral, e um inibidor da P-gp- e pode bloquear a secreção de IL-5, IL-6 e linfopoietina do estroma tímico (TSLP). Um estudo duplo-cego controlado por placebo [277] avaliou o uso de Verapamil por via oral no tratamento de pacientes com RSC cPN. Os pacientes foram tratados com 80mg de Verapamil três vezes ao dia, em comparação com o placebo, durante oito semanas.

Os pacientes foram avaliados em duas, quatro e oito semanas para alterações na qualidade de vida (SNOT-22), sintomas (EVA) ou alterações na tomografia computadorizada (LMS). Os pacientes também foram avaliados quanto aos efeitos colaterais da medicação. Houve uma melhora significativa da linha de base para a semana oito nos escores do SNOT-22 (MD -27,7 IC95% [49,36 a -6,05], p = 0,01) e nos escores EVA (MD -37,97 IC95% [60,01 a -15,93], p = 0,001) no grupo verapamil comparado ao placebo. Também houve melhora no escore de Lund-Mackay no grupo verapamil com uma diferença média absoluta de -5,20 (IC 95%, -9,66 a -0,74; p = 0,02). Houve também reduções significativas no escore total de Lund-Kennedy no grupo verapamil na semana anterior, com uma diferença de LSM de -2,8 (IC 95%, -4,3 a -0,98; p = 0,003). Essa tendência continuou até a semana oito, mas não era mais estatisticamente significativa. Pacientes com IMC mais alto tiveram menos melhora com verapamil e acredita-se que isso se deva a doses mais altas que, de outra forma, seriam supraterapêuticas (Tabela 6.1.21.1). Estudos com verapamil local estão em andamento (https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT03102190).

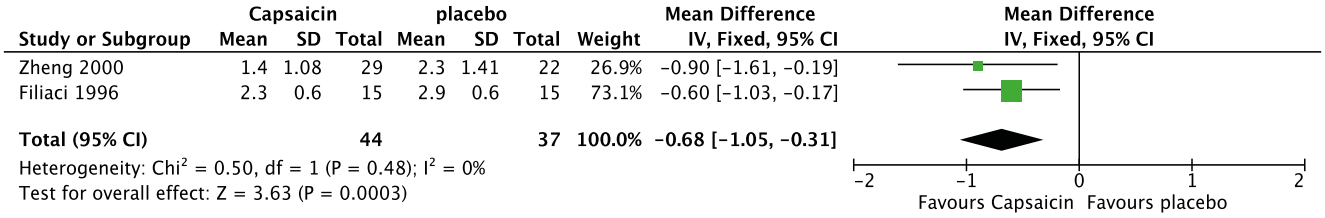
A furosemida, por outro lado, é um diurético de alça que atua nos canais de Na + e K + e pode provocar o aumento da absor-

Tabela 6.1.22.1. Capsaicina para o tratamento de pacientes com RSCcPN.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Zheng 2000[282]	EDCCRP	Pacientes com RSCcPN Pós-polipectomia (n=51)	• Capsaicina (3x10-6 mol, dissolvida em 70% de etanol) (n=29) • Somente veículo (70% Etanol)) (n = 22) uma vez por semana vezes 5 semanas	Avaliado com 9 meses: • Obstrução nasal (0-5) • Rinorreia (0-5) • NPS (0-6)	Com 9 meses não houve diferença na rinorréia subjetiva em ambos os grupos. • O grupo capsaicina com 9 meses de grupo tinha uma redução significativa na NR em relação ao grupo • Resultados NPS ?
Filiaci 1996[281]	EDCCRP	RSCcPN (n=30)	• Capsaicina 0.1mL (30µmol) em cada fossa uma vez por semana durante 5 semanas (após anestesia da cavidade nasal) (n=15) • Solução fisiológica 0,1mL (n=15) em cada fossa uma vez por semana durante 5 semanas	Avaliados com 1 e 3 meses: • Sintomas nasais: obstrução, secreção, coceira, espirro (0-5) • NPS (0-6) • Resistência nasal anterior (rinomanometria anterior ativa) • Hiper-reatividade nasal específico (teste de provocação com água fria com avaliação rinomanométrica) • Eosinófilos de tecido nasal	• Com 1-3 meses quando comparado o grupo capsaicina versus os controles, o grupo capsaicina tinha: • Uma diminuição significativamente maior em todas os sintomas nasais • Uma diferença de diminuição significativa maior no NPS • Melhora significativamente maior na resistência nasal • Hiper-reatividade nasal significativamente melhorada • Eosinófilos de tecido nasal significativamente aumentados

RSCcPN, rinossinusite crônica com polipos; EDCCRP, ensaio clínico duplo cego randomizado contra placebo; NPS, escore de polipose nasal.

Figura 6.1.22.1. Forest Plot do efeito da capsaicina vs placebo na obstrução nasal em pacientes com RSCcPN.



ção desses íons, bem como da água. Isso desidrata a superfície epitelial respiratória. Alguns estudos foram concluídos avaliando sua eficácia na prevenção da recorrência do pólipo nasal (Tabela 6.1.21.2). Hashemian et al. [219] realizaram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, avaliando a eficácia da furosemida tópica nos pólipos nasais. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber spray nasal pós-operatório, duas inalações duas vezes ao dia por dois meses com 300µg de furosemida por dia ou placebo. Os pacientes foram avaliados seis meses após a cirurgia para PN (escore de Meltzer), escore de CT (LMS), QV (SNOT-22) e escore de pólipo de EVA. Oitenta e quatro pacientes completaram o tratamento e puderam ser avaliados, com 42 pacientes em cada grupo (n = 84). Durante o tempo do estudo, não houve efeitos adversos clinicamente significativos. Após o tratamento, significativamente mais pacientes no grupo furosemida tiveram um escore de pólipo 0, em comparação com o grupo placebo (79% vs 38%; p <0,01). Houve um efeito significativo da furosemida nos escores do SNOT-22 (MD, 8,05; IC 95%, 3,24-12,85) e nos escores do EVA (MD, 0,81; IC 95%, 0,22-1,39) em comparação ao placebo. No entanto, o escore de Lund-Mackay não mostrou diferenças significativas (MD, 2,52; IC 95%, -0,35-5,39). Kroflic et al. [278] avaliaram a eficácia da metilprednisolona oral (1 mg / kg / dia) ou inalação de 6,6 mmol / l de solução de furosemida / 10 min através de um nebulizador a jato - isto é, máx. 20 mg / dia de furosemida por sete dias nos pacientes relatados sintomas (obstrução nasal, hipersecreção nasal, perda de olfato (0-3), gotejamento pós-nasal, ronco, espirros, tosse, inchaço, epistaxe, dor de cabeça (0-1), gordura, temperatura, cirurgia prévia (0-1), totalizando 20 pontos nos sintomas, NPS (Malm 0-6) e análise histomorfométrica de eosinófilos, mastócitos, e edema. Ambos os grupos apresentaram melhora significativa nos escores subjetivos de sintomas (média pré-esteroide 15,5 ± 3,4 para pós-esteroide 9,5 ± 3,6, p <0,001; pré-furosemida 15,6 ± 3,9 para pós-furosemida 9,8 ± 3,7, p <0,001) e NPS (esteroide: 2,4 ± 0,7 a 2,0 ± 0,8, p <0,001; furosemida: 2,2 ± 0,9 a 1,7 ± 0,9; p <0,001). Não houve diferença significativa entre os dois grupos. Dado o pequeno tamanho da amostra, este pode ser considerado um erro do tipo 2. O grupo corticoide apresentou melhora significativa na contagem de pólipos eosinófilos (50-2,35 ± 392,66 a 190,65 ± 291,41; p <0,01), enquanto o grupo furosemida não apresentou (280,95 ± 364,58 a 382,80 ± 370,60; p = 0,185). Nenhum dos grupos apresentou alterações significativas no edema ou nos mastócitos teciduais.

Passali et al. [279] realizaram um estudo pseudo-randomizado em pacientes com RSC cPN após a cirurgia. Os pacientes foram randomizados para receber furosemida tópica, nenhum tratamento ou spray nasal tópico de furoato de mometasona (MFNS) no pós-operatório após a etmoidectomia anterior ou completa. Durante seis anos (1991-1997), os pacientes foram randomizados entre furosemida tópica e nenhum tratamento e após 1997 a randomização foi feita entre furosemida e MFNS. Não há detalhes sobre o processo de randomização. O acompanhamento variou de 1 a 9 anos no grupo como um todo. Os pacientes do grupo furosemida receberam duas inalações por dia por narina (cada inalação = 50 µg) por 30 dias, depois um mês sem tratamento e repetição do

tratamento com furosemida até um total de quatro meses por ano. O grupo MFNS recebeu dois jatos por dia por narina (jato = 100 µg) por 30 dias, depois de um regime semelhante ao grupo furosemida, e o grupo sem tratamento não recebeu mais nenhuma intervenção após a cirurgia. Os pacientes foram avaliados para recidiva. A recidiva foi baseada na rinometria acústica, rinomanometria anterior ativa e na presença de recidiva do pólipo nasal. A rinometria acústica e a endoscopia nasal foram avaliadas a cada seis meses em cada paciente. EPN foi o seguinte: estágio 0, sem pólipos nasais; estágio 1, pólipos nasais confinados ao meato médio, com valores de rinometria acústica dentro da normalidade (24,5 ± 1,5cm^3); estágio 2, pólipos nasais prolapsados além do concha média, com redução de menos de 10% do volume nasal (por RA); e estágio 3, pólipos nasais sub- obstrutivos que requereram outra operação (redução> 50% dos volumes nasais). O grupo sem tratamento apresentou uma piora significativa dos volumes nasais ao final de seis anos de acompanhamento (16,6 ± 1,3cm 3; p = 0,02). Mais pacientes no grupo não tratado tiveram recidiva em comparação com furosemida ou mometasona (30% v17,5% v24,2%; nenhum valor de p disponível). Pacientes sem tratamento tiveram um EPN significativamente maior de recorrência do pólipo em comparação com furosemida e mometasona com spray nasal (20% vs 2% vs 3%; p <0,05).
Outro relatório de Passali [280] parece reportar um subgrupo de pacientes do estudo de 2003 [279].

6.1.21.2 Conclusão

Há alguma indicação de que o verapamil possa ter efeitos anti-inflamatórios. Um estudo piloto muito pequeno mostrou melhora significativa na QV (SNOT-22), escore de pólipo (EVA) e tomografia computadorizada (LMS) de verapamil oral em relação ao placebo. Os efeitos colaterais (potenciais) limitaram a dosagem.
Há alguma indicação de que a furosemida tópica possa ter um efeito benéfico nos sintomas e sinais de RSC cPN. Um estudo ED-CPC recente mostrou escores de QV (SNOT-22) e escore de pólipo (EVA) significativamente reduzidos e significativamente mais pacientes com um EPN de 0 no grupo tratado com spray nasal de furosemida versus placebo. Não houve indicação de diferença nos eventos adversos entre a furosemida tópica e o placebo. A qualidade da evidência de verapamil oral e furosemida tópica é muito baixa. Com base nos possíveis efeitos colaterais, o grupo de orientação do EPOS2020 desaconselha o uso de verapamil oral. O grupo também não pode aconselhar sobre furosemida local. São necessários mais estudos controlados por placebo sobre a furosemida local e o verapamil local para determinar a eficácia e a seleção apropriada dos pacientes.

6.1.22 Capsaicina

6.1.22.1 Resumo da evidência

Pensa-se que os neuropeptídeos e nervos parassimpáticos na mucosa nasal tenham potencial papel na formação de pólipos nasais. Portanto, a capsaicina, um medicamento que pode ser aplicado topicamente, tem sido considerado para possível prevenção da recorrência do pólipo nasal. Pensa-se que a capsaicina, que atua sobre as fibras C, neuromodula a hiper-reatividade nasal e potencialmente previne a recorrência do pólipo nasal. Dois estudos concluiram ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo (Tabela 6.1.22.1).

Filiaci et al. [281] avaliaram 30 pacientes, dos quais receberam capsaicina 0,1mL (30µmol) em cada fossa versus 0,1mL de solução fisiológica em cada fossa uma vez por semana, durante cinco semanas. Os pacientes foram avaliados em três meses para sintomas nasais, incluindo obstrução, prurido e espirros, pontuação endoscópica do pólipo, resistência nasal, hiper-reatividade nasal específica e eosinófilos no tecido do pólipo nasal. O grupo capsaicina teve uma diminuição significativa em todos os sintomas nasais em comparação ao placebo (p <0,01). Houve uma diferença significativa nos escores de polipose nasal (EPN) entre o grupo capsaicina e controle em um mês (p <0,05) e três meses (p <0,01). Houve melhora significativa na resistência nasal no grupo capsaicina em comparação com o grupo controle três meses após o tratamento (p <0,01). Houve uma diferença significativa na hiper-reatividade nasal entre a capsaicina e o grupo controle aos três meses (p <0,01). Os eosinófilos teciduais nasais aumentaram significativamente nos pacientes em tratamento com capsaicina em um e três meses (<0,01). Zheng et al. [282]. também conduziram um estudo duplo-cego, controlado por placebo, comparando capsaicina (3x10 -6 mol, dissolvida em 70% de etanol) versus veículo isolado (etanol a 70%) uma vez por semana, durante cinco semanas, após polipectomia nasal. Os pacientes foram avaliados aos nove meses para resistência nasal (0-5), rinorreia (0-5) e EPN (0-6 unilateral). O grupo capsaicina teve uma diminuição significativa na resistência nasal em comparação com o grupo veículo. (p <0,01). Não houve diferença na rinorréia subjetiva em ambos os grupos. Pacientes tratados com capsaicina tiveram menor pontuação de pólipo nasal quando comparado com o grupo controle(fase 0: 41% vs 4.5%, p <0,01). Os eventos adversos não foram mencionados em ambos os estudos, mas os estudos em NAR sabem que os mesmos estão limitados principalmente à irritação local [283].
A análise de dados combinados da medida de obstrução nasal (0-5) mostrou benefício significativo no grupo capsaicina (SMD -0,68 [-1,05, -0,31], p <0,0003, dois ensaios, 81 pacientes). O I2 foi de 0%, sugerindo nenhuma heterogeneidade (X2 = 0, df = 1, p = 0,98) (Figura 6.1.22.1). A análise de dados agrupados do escore do pólipo nasal mostrou benefício significativo no grupo da capsaicina (SMD -1,82 [-2,93, -0,7], p <0,01, dois ensaios, 81 pacientes). O I2 foi de 0%, sugerindo nenhuma heterogeneidade (X2 = 0, df = 1, p = 0,98) (Figura 6.1.22.2).

6.1.22.2 Conclusão

Dois pequenos estudos controlados por placebo, duplo-cegos [281, 282] avaliaram a eficácia da capsaicina. A capsaicina mostrou uma diminuição significativa na obstrução nasal e na pontuação do pólipo nasal, no entanto, dados sobre outros sintomas como rinorréia e olfato não são significativos ou não são relatados. Os dados foram consistentes nos dois estudos, mas fizemos o downgrade por imprecisão e risco de viés. Deve-se mencionar que a cegueira do tratamento com capsaicina é muito difícil / impossível. A qualidade das evidências é baixa e o grupo diretor do EPOS conclui que a capsaicina pode ser uma opção no tratamento da RSC em pacientes com RSCcPN, mas são necessários estudos maiores.

6.1.23 Inibidores da bomba de prótons em pacientes com DRGE

6.1.23.1 Resumo da evidência

Existem algumas evidências demonstrando uma associação entre a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a RSC. A DRGE

Tabela 6.1.23.1. Omeprazol para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Anzic 2018[287]	EDCCP	60 pacientes com DRGE	• Omeprazol 20mg uma vez por dia (n=33) por 8 semanas • Placebo uma vez por dia (n=27) por 8 semanas	• Com 8 semanas: • Escore de sintomas de RSC (0-48) • Pontuação de endoscopia nasal • Pontuação do RSI • RFS	• Sem diferenças significativas em 8 semanas entre Omeprazol e placebo, além da pontuação de achado de refluxo

RSC, Rinossinusite crônica; EDCCP, Ensaio Clinico Duplo Cego contra Placebo; DRGE, Doença do Refluxo Gastro Esofágico; RSI, Index Sintomas de Refluxo; RFS Escore de achados de Refluxo.

é definida pelo refluxo do conteúdo gástrico, resultando em sintomas incômodos e / ou complicações. Demonstrou-se que pacientes com RSC apresentam incidência significativamente maior de refluxo gastroesofágico em comparação com controles assintomáticos [284].

A RSC é mais prevalente em pacientes com DRGE do que naqueles sem DRGE, embora as doenças apresentem sintomas sobrepostos, como a sensação de muco na garganta [285]. Embora a RSC seja um processo multifatorial, as evidências sugerem que a DRGE pode desempenhar um papel na RSC, pelo menos em alguns pacientes. Os possíveis papéis patogênicos da DRGE na RSC podem ser uma maior prevalência de Helicobacter pylori intranasal e refluxo ácido no nariz / nasofaringe. As evidências são conflitantes para a DRGE como fator de falha no tratamento da RSC [286].

Há um EDCPCR avaliando o papel dos inibidores da bomba de prótons no RSC [287] (Tabela 6.1.23.1). Sessenta pacientes (28 mulheres, com idades entre 19 e 87 anos) com RSC e DRGE foram tratados com oito semanas de omeprazol 20 mg uma vez ao dia (OD). Embora os autores concluam que os escores dos sintomas da RSC, da endoscopia nasal, do escore de sintomas de refluxo (índice) e o escore dos achados do refluxo terem sido reduzidos significativamente após oito semanas de tratamento com omeprazol, em comparação com o placebo usando ANOVA para medidas repetidas ou teste de McNemar, apenas o escore de refluxo mostrou uma diferença significativa entre os grupos na medição de oito semanas. Infelizmente, a correspondência dos grupos na linha de base não foi boa, pois a RSC e o ISR (Indice de sintomas de refluxo) foram significativamente diferentes entre si na linha de base. O uso a longo prazo de inibidores da bomba de prótons não é isento de riscos e tem sido associado ao aumento do risco de doenças cardiovasculares e morbidade [288, 289].

6.1.23.1 Conclusão

Há um estudo DCPC que avalia o efeito do omeprazol 20 mg uma vez ao dia por oito semanas em 60 pacientes que não teve correspondência na linha de base, dificultando a avaliação dos resultados. No final do período de tratamento de oito semanas, não houve diferenças nos escores de RSC e endoscopia nasal. Além disso, o uso prolongado de inibidores da bomba de prótons tem sido associado a um risco aumentado de doença cardiovascular. O grupo de direção EPOS2020, portanto, desaconselha o uso de inibidores da bomba de prótons no tratamento da RSC.

6.1.24 Lisados bacterianos

6.1.24.1 Resumo da evidência

Os lisados bacterianos são constituídos por uma mistura de antígenos bacterianos derivados de diferentes espécies bacterianas respiratórias. Diferentes antígenos são misturados e excipientes são adicionados para preparar comprimidos de lisado. Os lisados bacterianos têm propriedades imunoestimulantes específicas e inespecíficas. O Broncho-Vaxom® (OM-85 BV) é um lisado de 21 cepas de 8 bactérias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*e, Streptococcus pyogenes, *Moraxella catarrhalis*, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae, Streptococcus viridans e usado, Diplococcus pneumonia) como um imunoestimulante para a prevenção e tratamento de infecções das vias aéreas superiores e inferiores e tem a capacidade de aumentar a função de barreira mucosa função e regular as respostas imunes [290, 291]. Uma metanálise recente mostrou que o Broncho-Vaxom estava positivamente correlacionado com uma redução na frequência de infecção respiratória [MD = -2,33, IC 95% (-2,75, -1,90), P <0,00001] em comparação ao grupo controle. O grupo Broncho-Vaxom foi mais eficaz do que os grupos

Tabela 6.1.24.1. Lisados bacterianos para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Heintz 1989[294]	EDCCP	284 pacientes com SS (alguns pacientes apresentaram RS persistente após punção sinusal) (258 analisados)	• Broncho-Vaxom, 1 cápsula diária por um período de 10 dias por mês durante 3 meses consecutivos (n=127) • Cápsula placebo 1 diariamente para um período de 10 dias por mês durante 3 meses consecutivos (n=121)	• Escore de Sintomas (0-4) para cefaléia, secreção nasal purulenta, tosse e expectoração • Raio-x seios paranasais • Eventos adverosos	• Redução significativa nos sintomas • Redução significativa na opacificação dos raio-x • Sem diferença nos eventos adversos

RSC, rinossinusite crônica; EDCCP, ensaio clínico duplo cego contra placebo; RS, rinossinusite.

Tabela 6.1.26.1. Fototerapia para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Dulguerov 2017[296]	EDCRCP	50 pacientes com RSCsPN	• Fonte de luz visível e ultravioleta mista (UVA e UVB) aplicação por 3 semanas (n=26) • Luz visível de baixa intensidade sozinha por 3 semanas (n=24)	Ao final do tratamento de 3 sem e um mês após o tratamento: • IIR • Gravidade dos sintomas (obstrução nasal, olfato, rinorreia e dor facial) (EVA) • Rinomanometria • Limiares olfativos • Óxido nítrico nasal • Monóxido de carbono	Nenhuma diferença significativa em qualquer resultado medido, exceto monóxido de carbono: • Aumento significativo da produção de monóxido de carbono no grupo de tratamento em comparação com os controles ao final do tratamento (5,24 vs. 3,88, p=0,048), porém não há diferença significativa em 1 mês após o tratamento (5,25 vs. 4,07, p=0,13)
Kiricsi et al. 2017[300]	ECR	87 pacientes (76 avaliados) RSCcPN	• Fototerapia mUV/VIS intranasal 3 vezes por semana durante 12 semanas e FM 200µg duas vezes por dia durante 12 semanas (n=52) • FM 200µg duas vezes por dia durante 12 semanas (n=24)	Na semana 12, semana 16 e 26 semanas • Questionário NOSE • Escore de sintoma nasal (escore total de sintoma nasal e sintoma separado) • Endoscopia nasal e tamanho do pólipo (0-5) 3 • PFIN • Rinometria acústica 3 • Limiar do olfato • ON exalado	Os pacientes que receberam fototerapia demonstraram melhora significativa em: • NOSE (p<0,001) na semana 12, 16 e 26 • Pontuação total do sintoma nasal e congestão nasal alta na semana 12, 16 e 26 • Teste de limiar de olfato (p<0,001) na semana 12, 16 e 26 • PFIN na semana 26 • Tamanho do pólipo nasal na semana 16 e 26 • Nenhuma mudança significativa na rinometria acústica- ou ON exalado • No grupo controle, não foram mensuradas mudanças significativas nas semanas 12, 16 e 26 • SEM estatísticas entre grupos realizados

RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; EDCRCP, Estudo Duplo Cego Randomizado Controlado por placebo; ECR, Estudo Controlado Randomizado; mUV/VIS, ultravioleta mista e luz visível; UVA, Ultravioleta A; UVB, Ultravioleta B; FM, furoato de mometasona; IIR, Índice de Incapacidade de Rinossinusite; EVA, Escala Visual Analógica ; NOSE, Avaliação de Sintoma de Obstrução Nasal; PFIN Pico de Fluxo Inspiratório Nasal; ON, óxido nítrico.

controle em relação à duração do ciclo de antibióticos, infecções, febre, tosse e chiado no peito, aumentando os níveis séricos de imunoglobulina (IgG, IgA ou IgM) e subtipo de linfócitos T (CD3 +, CD4 + ou CD8 +) [292]. O OM-85 BV possui propriedades cilio estimulatórias e imunogênicas em um sistema de cultura de células epiteliais que podem ser parcialmente responsáveis por sua eficácia terapêutica respiratória observada. Essas respostas foram dependentes de NO e consistentes com a ativação do T2R [293]. Também foi demonstrado que a administração oral de Broncho-Vax om (R) (OM-85 BV) alivia os sintomas de rinite alérgica e melhora a imunidade geral da mucosa através da restauração e manutenção do equilíbrio normal de citocinas Th1 / Th2 como um mecanismo celular / sinalizador subjacente [290].

Existe um EDCRC em adultos com potenciais pacientes com RSC, embora a população tenha sido insuficientemente descrita e alguns pacientes apresentem RS persistente após punção sinusal (294) (Tabela 6.1.24.1). Broncho-Vaxom ou placebo (uma cápsula por dia, durante um período de 10 dias por mês, durante três meses consecutivos) foi administrado a 284 pacientes com rinossinusite purulenta crônica. Os pacientes foram examinados clinicamente antes da admissão no estudo e, um, dois, três e seis meses após o início do tratamento, a terapia com Broncho-Vaxom resultou em uma diminuição significativa da secreção nasal purulenta e dor de cabeça durante o período completo de seis meses em comparação com o placebo. Além disso, o efeito na opacificação da radiografia do seio foi significativamente melhor no grupo tratado com Broncho-Vaxom do que no grupo placebo. Não foram relatados efeitos colaterais importantes, com tolerabilidade comparável e boa para OM-85 e placebo.

6.1.24.2 Conclusão

Há um EDCRC de 1989 comparando o lisado bacteriano Broncho-Vaxom ao placebo em um grande grupo de pacientes com RSC, resultando em uma diminuição significativa da secreção nasal purulenta e dor de cabeça durante o período de seis meses, em comparação com o placebo e redução da opacificação do RX dos seios da face. Com base nessas evidências limitadas, o grupo diretor do EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso do Broncho-Vaxom no tratamento da RSC. São necessários estudos maiores, de maior duração, com caracterização adequada do paciente e avaliação de resultados.

6.1.25 Homeopatia

6.1.25.1 Resumo da evidência

A homeopatia é uma medicina alternativa. Seus praticantes, chamados homeopatas, acreditam que uma substância que causa sintomas de uma doença em pessoas saudáveis curaria sintomas semelhantes em pessoas doentes. As preparações homeopáticas são denominadas remédios e são feitas usando um processo de diluição homeopática, em que uma substância escolhida é repetidamente diluída em álcool ou água, normalmente até que nada da substância original permaneça no produto. A homeopatia na RSC envolve o tratamento da doença subjacente e de seus sintomas predominantes com diluições de substâncias que criam / iniciam a doença. Há muito debate sobre se essas diluições realmente contêm moléculas da substância original e, portanto, se algum efeito clínico é atribuível ao efeito placebo ou ao viés do estudo.

6.1.25.2 Conclusão

Não foi possível encontrar ECRs sobre homeopatia na RSC publicados após 1990. Com base nas evidências disponíveis, o grupo diretor do EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso da homeopatia no tratamento da RSC.

6.1.26 Fototerapia

6.1.26.1 Resumo da evidência

O efeito imunomodulativo da fototerapia tem sido investigado como um potencial alvo terapêutico para pacientes com RSC. Verificou-se que a fototerapia ultravioleta tem um profundo efeito imunossupressor com redução do número e função das células de Langerhans, indução de apoptose nas células T infiltrantes e indução de citocinas imunomoduladoras, como TNF-α e IL-10 [295]. Dois ECR foram realizados (Tabela 6.1.26.1.). Dulguerov et al. (2017) [296] realizaram um estudo randomizado, cego e controlado por placebo de terapia com luz mista visível e ultravioleta (espectro de luz 310-600 nm) em comparação à luz visível sozinha em 50 pacientes com RSC sem pólipos nasais, de acordo com os critérios diagnósticos do EPOS [297]. Os pacientes do grupo de tratamento não demonstraram uma melhora significativa na qualidade de vida (QV) (RSDI; 0,71 vs. 0,72; p = 0,84), obstrução nasal (4,87 vs. 4,56, p = 0,63), olfato (3,78 vs. 4,25; p = 0,54), rinorreia (5,56 vs. 4,18; p = 0,09), dor facial (3, 76 vs. 3,78, p = 0,43), resistência nasal total (0,65 vs. 0,67, p = 0,88), resistência nasal total após vasoconstritor (0,56 vs. 0,44, p = 0,12), diferença na resistência nasal total antes e após vasoconstritor (0,09 0,24, p = 0,21) ou produção de óxido nítrico (571,45 vs. 656,85, p = 0,21) em comparação com os controles no final do tratamento. Achados semelhantes foram observados um mês após o tratamento. Os autores observaram um aumento na produção de monóxido de carbono no grupo de tratamento em comparação com os controles no final do tratamento (5,24 vs. 3,88, p = 0,048); no entanto, essa diferença não foi sustentada no mês seguinte ao tratamento (5,25 vs. 4,07, p = 0,13)

Estudos de luz mista ultravioleta / visível demonstraram o efeito penetrante dessa fototerapia no tecido do pólipo para alcançar as células inflamatórias no estroma e induzir um aumento dependente da dose do apoptose dos eosinófilos e das células T (298, 299). Kiricsi e colegas conduziram um ensaio clínico randomizado comparando uma terapia combinada de fototerapia mista por luz ultravioleta / luz visível e corticosteroides intranasais e esteroides intranasais em 87 indivíduos com RSC cPN (300). Os autores utilizaram um dispositivo ultravioleta / luz visível misto contendo 5% de ultravioleta B, 25% de ultravioleta A e 70% de luz visível, com espectro entre 280 e 650 nm. A fototerapia mista com luz ultravioleta / luz visível levou a uma melhora significativa na congestão nasal, aumento do disco nasal, escore nasal total, escore de Avaliação de Sintomas de Obstrução Nasal (NOSE) e olfato (p <0,001). Os autores observaram uma melhora significativa nos escores endoscópicos nasais no estadiamento dos pólipos no lado esquerdo e direito (p <0,001 ep <0,008, respectivamente). Não houve melhora significativa nesses parâmetros no grupo controle. Não houve melhora significativa nos escores da rinometria acústica ou NO nasal exalado nos grupos fototerapia ou controle. Nenhuma comparação foi feita entre os dois grupos.

6.1.26.2 Conclusão

Dois ensaios clínicos randomizados de fototerapia na RSC mostraram resultados variáveis. O estudo DCPC não mostrou nenhum efeito. O ECR não cego em pacientes com RSC cPN com fototerapia além do tratamento com corticosteroide nasal mostrou uma redução significativa na escala NOSE, sintomatologia, olfato e escore de pólipo no grupo fototerapia e não no grupo apenas co corticosteroide nasal. No entanto, não foram feitas comparações entre os grupos.

A qualidade das evidências para o uso da fototerapia em pacientes com RSC é muito baixa. Com base nas evidências, o grupo diretor do EPOS2020 não pode fazer recomendações sobre o uso da fototerapia em pacientes com RSC.

6.1.27 Filgastrim (r-met-HuG-CSF)

A proliferação e diferenciação de neutrófilos são promovidas pela administração de fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes (rG-CSF). Estudos clínicos em indivíduos não neutropênicos indicam que o rG-CSF pode ser benéfico como terapia adjuvante no tratamento de doenças graves, infecções bacterianas sérias e fúngicas oportunistas em pacientes não neutropênicos, incluindo aqueles com alterações na função dos neutrófilos. Van Agthoven et al. avaliaram em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, a influência da administração de filgastrim na QV usando o EuroQol, o Short Form (SF) -36 e o questionário de dor McGill de 56 pacientes com

6.1.27. Filgastrim (r-met-HuG-CSF) para o tratamento de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Van Agthoven 2001[301]	EDCCP	56 pacientes com RSCsPN com RSC recalcitrante	• Filgastrim 300mg subcutâneamente uma vez por dia durante os primeiros 14 dias e a cada dois dias por mais 10 semanas • Placebo subcutâneo uma vez por dia nos primeiros 14 dias e a cada dois dias por mais 10 semanas • Todos os pacientes foram tratados no início do ensaio com uma combinação de 500-750mg de ciprofloxacina duas vezes por dia e 450-600mg de clindamicina três vezes por dia durante 14 dias.	• Às 4,8,12 e 24 semanas: • SF-36 • EuroQol • Questionário de dor McGill	Sem diferenças significativas entre os grupos

RSC rinossinusite crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem pólipos nasais; EDCCP, Estudo Duplo Cego Controlado por placebo; SF-36, short form 36.

rinossinusite crônica refratária que não responderam a tratamentos convencionais durante as 24 semanas do estudo [301]. Não houve diferença significativa na QV entre os dois grupos.

6.1.28 Barreiras tópicas, por exemplo, algas - carrageninas

Uma abordagem alternativa à prevenção e tratamento de infecções da mucosa nasal é a criação de uma barreira física protetora na cavidade nasal com carragenina, polissacarídeos sulfatados de alto peso molecular derivados de algas vermelhas (Rhodophyceae). Vários ensaios clínicos randomizados investigaram as carrageninas como um potente agente antiviral no tratamento de infecções do trato respiratório superior [302-305]. Até o momento, não houve ensaios clínicos randomizados de carragenina tópica na RSC.

6.1.29 Prata colodial

A prata coloidal (CS), um agente naturopático amplamente utilizado, mostrou propriedades anti-biofilme in vitro e dentro de um modelo animal de rinossinusite. Um estudo em 22 pacientes avaliou a eficácia da SC como um spray nasal tópico em pacientes com RSC sPN refratária e não encontrou melhorias subjetivas ou objetivas significativas [306]. Nenhum participante experimentou efeitos negativos à saúde diretamente atribuíveis à administração de SC intranasal.

6.1.30 Imunoterapia

Uma revisão sistemática avaliando o efeito da imunoterapia (IT) não encontrou ECRs. Evidências de nível mais baixo resultaram em sete estudos, dos quais três eram prospectivos [307].
Os autores concluíram que a pontuação dos sintomas melhorou nos pacientes tratados com IT quando comparados aos dados da linha de base e aos pacientes de controle. As medidas objetivas do exame endoscópico melhoraram com o tratamento de IT em estudos de curto prazo. Melhorias significativas foram observadas nas avaliações radiográficas e houve uma menor necessidade de cirurgia revisional, visitas intervencionistas ao consultório e uso de esteroides por via oral e intranasal. Após destacar a escassez de dados, concluíram que há pouca evidência para apoiar o uso da IT como tratamento adjuvante em pacientes com RSC, principalmente no pós-operatório. Não temos conhecimento de estudos publicados após essa revisão sistemática.

6.1.31 Novos potenciais que não estão no mercado hoje

6.1.31.1 Introdução

Muitas citocinas, alarmins, marcadores em células efetoras e novas opções (como DNAzyme e biófagos) que poderiam ser potencialmente usadas como alvos terapêuticos foram discutidas no capítulo 5.2.2. e mais detalhes podem ser encontrados lá. Aqui nos concentramos em citocinas, alarmins, marcadores em células efetoras e novas opções que são consideradas novos tratamentos em potencial no momento.

6.1.31.2 DNATAZ GATA-3

É óbvio que as reações imunes do tipo 2 são os desvios imunes mais relevantes clinicamente na polipose nasal, pois o tipo 2 está associado à asma comórbida e a doenças recorrentes após cirurgia sinusal e asma comórbida (308). A relevância clínica não foi destacada pelos estudos atuais de Fase 3 com estratégias anti-IgE, anti-IL-5 ou IL-5 receptores alfa ou anti-IL-4 receptores alfa (consulte o capítulo 6.1.13 - 6.1.15 para obter mais informações). Os conceitos futuros que usam alvos mais a montante, incluindo o GATA-3, concentram-se ainda mais nas respostas imunológicas do tipo 2, pois o GATA-3 é o fator de transcrição essencial para o desenvolvimento e a função Th2 e ILC2 [309]. DNAzymes são moléculas de DNA catalítico de cadeia simples que se ligam e clivam sequências específicas em uma molécula de mRNA alvo, como GATA3 mR NA; isso impede o desenvolvimento de células Th2 e ILC2 [310]. Seu potencial como novos agentes terapêuticos foi demonstrado em uma variedade de modelos de doenças, incluindo asma alérgica [310, 311] e DPOC [312]. Em comparação à linha de base, o DNAzyme específico para GATA3 atenuou a resposta asmática tardia das vias aéreas em indivíduos com asma alérgica e eosinofilia de escarro em média 34% e a resposta asmática precoce em média 11% [313]. O estudo também mostrou a penetração do medicamento no tecido do pólipo nasal e de maneira específica nas células Th2, ressaltando seu potencial no RSC cPN. Ao mesmo tempo, o tratamento foi bem tolerado. Existe potencial para desenvolver uma terapia nasal local para a RSC cPN, como foi demonstrado para a asma.

6.1.31.3 Anti-siglec-8

Eosinófilos, mastócitos e basófilos expressam seletivamente a lectina do tipo imunoglobulina de ligação ao ácido siálico (Siglec) 8, que é altamente expressa em indivíduos saudáveis e doentes. Como a sua ativação pode causar morte celular, Siglec-8 representa um potencial alvo terapêutico [314]. O envolvimento do Siglec-8 em eosinófilos ativados por IL-5 a curto prazo causa a produção reativa de espécies de oxigênio e a fosforilação das quinases da família Src: ambos são essenciais na mediação da morte celular induzida por Siglec-8 [315]. Um estudo de prova de conceito com o anticorpo AK001, no entanto, não mostrou eficácia (não publicado). Atualmente, novos anticorpos contra o Siglec-8 estão em desenvolvimento clínico precoce.

6.1.31.4 Anti-OX40L

Na asma grave, o anti-OX40L pode ser um potencial alvo terapêutico [316]. pois permite o desenvolvimento de células T reguladoras (Treg), que podem suprimir as células T inflamatórias. No entanto, a combinação de duas terapias de anticorpos monoclonais (anti-OX40L e anti-TSLP) na frequência de Treg usando um modelo humano de asma alérgica falhou em fornecer a supressão esperada [317]. Além disso, apesar da eficácia anti-inflamatória, diminuição da IgE sérica (em 17%) e eosinófilos no escarro (em 75%), o tratamento com anticorpos monoclonais anti-OX40L falhou em atenuar a resposta das vias aéreas precoce e tardia ao alérgeno inalado [318]. Até o momento, nenhum estudo com anti-OX40L foi realizado na RSC cPN.

6.1.31.5 Anti-TNF Alfa

Além dos componentes inflamatórios do tipo 2, também respostas neutrofílicas desencadeadas por bactérias ou endotoxinas não-tipo2 / tipo 2-baixo ou tipo 1, bactérias ou endotoxinas, podem compreender alvos futuros para terapia com anticorpos monoclonais na RSC [319]. Em um estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis comparando anti-TNF com corticoste-

roides orais (OCS), a resposta neutrofílica induzida por endotoxina no escarro foi modulada significativamente pelo anti-TNF em contraste com o OCS e o tratamento controle [319]. Portanto, o anti-TNF pode ter potencial em pacientes com DPOC neutrofílica sem causa infecciosa [320]. mas também em respostas imunes T1 / T2 mistas na asma grave [321, 322]. Teoricamente, também nas estratégias anti-tipo 1 de RSC podem ser úteis, mas ainda não foram realizados estudos. Como advertência: em vários estudos, o tratamento anti-TNF foi associado a efeitos colaterais graves, principalmente infecções [323].

6.1.31.6 Anti-IL-17 Alfa

A inflamação neutrofílica no RSC sPN, assim como no PN de pacientes com fibrose cística (FC) é predominantemente causada por IL17, com ILC3s sendo uma fonte importante de IL-17, enquanto seu papel no RSC cPN com ou sem asma é questionável [324]. As descobertas de estudos clínicos iniciais com agentes anti-IL-17, incluindo brodalumabe, secukinumabe e ixekizumabe, fornecem fortes evidências do papel da sinalização da IL-17 na fisiopatologia de uma série de doenças inflamatórias [325]. No entanto, os dados de um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo com brodalumabe em 300 pacientes com asma moderada a grave pareciam bastante decepcionantes [326]. Estudos em pacientes com RSCsNP e FC com RSCcPN devem ser realizados para entender o potencial dessa abordagem nessa doença.

6.1.31.7 Receptor anti-CXCR2

Outra estratégia terapêutica na doença neutrofílica das vias aéreas visa o receptor de IL-8 CXCR2 para reduzir a neutrofilia das vias aéreas [327]. Dois estudos controlados com placebo com antagonistas do CXCR2 foram realizados em pacientes com asma grave (neutrofílica) não controlada [328, 329]. Apesar das reduções no escarro e nos neutrófilos no sangue em um estudo [328]. uma eficácia clínica substancial não foi obtida em nenhum dos estudos. De acordo com os resultados negativos em estudos clínicos direcionados para IL17RA, esses achados desafiam um papel crucial dos neutrófilos como possíveis alvos terapêuticos na asma, enquanto até o momento nenhum estudo em RSC direcionado a neutrófilos foi realizado.

6.1.31.8 Anti-GM-CSF / IL-3 / IL-5

O fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GMCSF), IL-3 e IL-5 estimula atividades pró-inflamatórias das células hematopoiéticas, por meio da interação com o complexo receptor que incorpora o receptor comum de β comum (βc, CD131) compartilhado [330]. Essas citocinas são mediadores críticos na patogênese da doença inflamatória das vias aéreas. Um novo anticorpo monoclonal humano (CSL311) pode interagir com as três citocinas ao mesmo tempo, visando especificamente a sobrevivência dos eosinófilos. Em um estudo ex vivo, o CSL311 inibiu a sobrevivência de células inflamatórias no escarro induzido de indivíduos asmáticos alérgicos submetidos à broncoprovocação de alérgenos [330]. Atualmente, iniciou-se um estudo de fase 1 de CS L311 em asma leve (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082754).

6.1.31.9 Anti-TSLP

Após a estimulação do epitélio das vias aéreas, vários alarmins podem ser liberados, incluindo linfopoietina do estroma tímico (TSLP), IL-33 e IL-25, que podem induzir respostas do tipo 2 a jusante, tanto pelas vias inatas quanto adaptativas. Essas citocinas podem servir como alvos para o tratamento futuro da doença do tipo 2 [331]. A TSLP é uma citocina que desencadeia respostas inflamatórias TH2 mediadas por células dendríticas, melhora a produção de citocinas TH2 dependente de I -L-1 em mastócitos e, juntamente com IL-33 ou IL-25, ativa ILC2s. A exposição do epitélio derivado do pólipo nasal a um vírus, em contraste com o epitélio de controle saudável, desencadeia a produção de TSLP [332]. Embora níveis elevados de mRNA de TSLP tenham sido encontrados em pólipos nasais de pacientes com RSC cPN em comparação com tecido do processo uncinado de pacientes com RSC ou indivíduos controle, a proteína TSLP foi significativamente reduzida, obviamente degradada por proteases teciduais [333]. Foi realizado um estudo controlado, relativamente pequeno, com ocultação por placebo, em 31 pacientes com asma alérgica leve, usando três doses mensais de AMG 157 (700 mg) ou placebo por via intravenosa [334]. O AMG 157 atenuou as respostas asmáticas precoces e tardias induzidas por alérgenos e diminuiu os eosinófilos sanguíneos e de escarro. Ainda não foi demonstrado se a terapêutica anti-TSLP terá valor clínico na RSC c PN.

6.1.31.10 Anti-IL-25

Como mencionado acima, após a estimulação do epitélio das vias aéreas, vários alarmins podem ser liberados, incluindo IL-25, que pode induzir respostas do tipo 2 a jusante, tanto pelas vias inatas quanto adaptativas, podendo assim servir como alvos para o tratamento futuro da doença do tipo 2. Verificou-se também que a expressão de IL-25 está super-regulada na mucosa de pacientes com controles saudáveis de RSC cPN versus controles saudáveis e se correlaciona positivamente com a expressão de vários marcadores inflamatórios, incluindo GATA3 (ver acima), TGF-β1 e TGF-β2. O tratamento com anti-IL-25 reduziu o número de pólipos nasais e a espessura da mucosa devido a edema, bem como a infiltração de células inflamatórias em um modelo de camundongo de RSC cPN (335). Com base nesses dados, especula-se que o antagonismo da IL-25 possa ser especificamente promissor na polipose nasal asiática.

6.1.31.11 Anti-IL33

A interleucina 33 é um importante mediador a montante da inflamação do tipo 2 nas vias aéreas. Esse alarmin liga-se a um receptor heterodimérico da superfície celular composto por uma proteína acessória do receptor de IL-1 e ST2 nas células imunes, como células TH2, ILC2s, basófilos, eosinófilos, mastócitos, células dendríticas (DCs) e outros, ativando intracelular vias de sinalização e, assim, apoiar a inflamação alérgica das vias aéreas. A exposição direta do epitélio das vias aéreas a S. aureus aumenta a expressão de IL-33 e TSLP e, consecutivamente, de IL-5 e IL-13 no tecido do pólipo nasal, acompanhada por níveis elevados de expressão de receptores de TSLP e IL-33 (336). Em camundongos, a exposição intratraqueal repetida ao SplD, uma proteína estafilocócica, levou à produção de IL-33 e eotaxina, eosinofilia, hiperreatividade brônquica e hiperplasia de células caliciformes nas vias aéreas. O bloqueio da atividade da IL-33 com um receptor ST2 solúvel diminuiu significativamente o número de eosinófilos nesse modelo (337). Além disso, a IL-33 pode induzir a superprodução de muco nas células epiteliais humanas [338]. Na RSC cPN, verificou-se que

as ILC2s aumentaram em relação ao tecido controle e RSC sPN, liberando espontaneamente citocinas do tipo 2, incluindo IL-5 e IL-13 (339). As ILC2s podem ser encontradas especificamente em números elevados em pacientes com RSC cPN com doença do tipo 2 e comorbidade, como a asma (340, 341). A regulação da IL-33 e, portanto, o efeito das proteínas do tipo serina-protease (SPLS) no tecido são fortemente dependentes da regulação de proteases e antiproteases (342). Este regulamento, assim como antibióticos específicos para IL-33 ou seu receptor, pode ser usado para intervenção terapêutica na RSC cPN no futuro.

6.1.31.12 Anticorpos bifásicos

Novos anticorpos biespecíficos altamente potentes, por exemplo, anticorpos anti-TSLP / IL13, que inibem simultaneamente a sinalização de duas ou mais citocinas, por exemplo, anti-IL4Ralpha / anti-IL5, podem ser projetados e desenvolvidos para a doença das vias aéreas humanas (343).

6.1.31.13 Anti-IL7R (CD127)

A interleucina (IL) -7 é uma citocina que é produzida constitutivamente por células estromais em tecidos não hematológicos, por tecido linfoide (timo e medula óssea) e por células endoteliais linfáticas. Um corpo crescente de evidências pré-clínicas e clínicas sugere que níveis elevados de IL-7 e / ou do receptor de IL-7 (IL--7R, CD127) estão associados a vários estados de doença / inflamação. Nos tecidos inflamados, vários tipos de células, incluindo macrófagos, células dendríticas e fibroblastos, produzem IL-7. A IL-7 atua principalmente nas células T e ILCs, que são aumentadas nos locais inflamatórios que expressam abundantemente CD127 [344]. Embora a sinalização da I L-7R seja crucial para a maioria dos linfócitos T e ILCs, predominantemente ILC2 e ILC3s [345]. as células T reguladoras (Tregs) exibem expressão baixa a indetectável do receptor. Foi levantada a hipótese de que o bloqueio da sinalização de IL-7R pode poupar seletivamente a função de Tregs enquanto exerce efeitos inibitórios em outros tipos de células T potencialmente patogênicos [346]. A melhoria substancial da inflamação e imunopatologia em modelos animais experimentais para essas doenças, bloqueando a IL-7 (receptor), apoia seu papel na IL-7 e demonstra que a IL-7 e seu receptor representam novos alvos para a imunoterapia [347].

O CD127 também é um componente do TSLPR e é necessário para a sinalização eficiente do TSLP [348]. Além disso, a inflamação mediada pelo complexo TSLPR tem sido tão associada a várias doenças inflamatórias alérgicas [349].

Até o momento, foi realizado um duplo-cego (um estudo de uma única infusão intravenosa de mAb anti-CD127) (350). A terapia foi bem tolerada e bloqueou a sinalização do receptor de IL-7 após o envolvimento total do alvo. Embora não tenha havido impacto discernível nos subconjuntos de células T periféricas em indivíduos saudáveis, o anti-CD127 pode modular efetivamente a atividade autoinflamatória de células T / ILCs patogênicas em tecidos doentes.

6.1.31.14 Anti-DP2 ou CRTH2

A prostaglandina D2 (PGD2) é um metabólito do ácido araquidônico pela via da ciclooxigenase (COX) e um mediador fundamental na fisiopatologia da rinite alérgica, rinossinusite crônica e asma [351]. O PGD2 exerce suas atividades bioativas por meio da interação com o receptor DP1 e a molécula homóloga do receptor DP2 ou quimioatraente nas células Th2 (CRTH2), localizadas em várias células estruturais e inflamatórias. Através de receptores DP2 localizados nas células Th2, células linfóides inatas tipo 2 (ILC2) e eosinófilos, o PGD2 interliga as vias imunológicas adaptativas e inatas e, portanto, parece um alvo atraente para os distúrbios do tipo 2 [352, 353]. Os antagonistas da CRTH2 representam uma categoria de pequenas moléculas (SM) atualmente em desenvolvimento para o tratamento da asma e síndromes relacionadas [354, 355]. Na prova inicial de estudos conceituais, os antagonistas do CRTH2 mostraram uma proteção geral modesta contra as respostas das vias aéreas mediadas por alérgenos do trato respiratório superior [356] e inferior [357, 358]. Quando administrado em monoterapia ou em cima de controladores padrão a pacientes com asma leve a moderada por 12 semanas, foi observada uma eficácia igualmente modesta em índices clínicos, como escores de sintomas, controle de doenças, função pulmonar e marcadores inflamatórios [359-362]. Até recentemente, em estudos de doenças alérgicas das vias aéreas, a eficácia terapêutica geral dos antagonistas da CRTH2 em comparação com os anti-histamínicos [356] e os antagonistas dos receptores de leucotrieno (LTRA) [362]. enquanto alguns estudos mostraram uma eficácia melhorada em populações de pacientes selecionadas [361, 363].

Enquanto dados anteriores mostraram regulação positiva da via PGD2 e CRTH2 na (mais) grave asma não controlada do tipo 2 [364]. 12 semanas de tratamento com um antagonista duplo de DP / CRTH2 (AMG853) falharam em mostrar eficácia clínica em pacientes com asma moderada a grave não controlado por corticosteroides [365]. Por outro lado, em uma população de estudo semelhante, outro antagonista do receptor CRTH2, o fevipiprant, em cima de corticosteroides por 12 semanas, reduziu os eosinófilos das vias aéreas e melhorou os parâmetros clínicos e fisiológicos em pacientes com asma moderada a grave com eosinófilos no espigão [366].

Embora, até o momento, não tenham sido publicados dados sobre os antagonistas da CRTH2 na RSC cPN, com base em seu mecanismo de ação, é plausível supor que essa SM possa ter potencial clínico em pacientes com doença do tipo 2, apesar das diferentes apresentações clínicas que incluem eosinofilia grave e / ou asma resistente a corticosteroides e RSC cPN. Estudos futuros de antagonistas da CRTH2 ou combinações com LTRA ou produtos biológicos em cima de corticosteroides devem fornecer a evidência (367).

6.1.31.15 Bacteriófagos e agentes anti-biofilme

Como o tratamento antibiótico pode não ser eficaz ou pode levar à resistência dos germes, estratégias terapêuticas alternativas contra S. aureus e outros germes frequentes no nariz e seios paranasais pode ser útil. Teoricamente, os vírus que têm como alvo e matam germes (chamados bacteriófagos) têm sido propostos para matar até S. aureus multirresistente [368]. Além disso, um coquetel de bacteriófagos poderia reduzir a formação de biofilme in vitro [369, 370]. Essa abordagem pode ser reforçada visando o metabolismo essencial do ferro para crescimento bacteriano, sobrevivência e patogênese [371]. Em um experimento ex vivo usando mucosa de pólipo nasal, foi demonstrado que um bacteriófago de S. aureus poderia matar o S. aureus nasal natural e reduzir a síntese de IL-5 conduzida por S. aureus [372]. No entanto, ainda não foram realizados estudos clínicos em doenças das vias aéreas humanas, enquanto os possíveis problemas de segurança precisam ser abordados primeiro.

Durante a gravidez, recomenda-se a continuação dos sprays nasais de corticosteroide para o controle da RSC

6.1.32 Tratamento para RSC durante a gravidez

6.1.32.1 Resumo da evidência

Uma revisão sistemática recente que avaliou o tratamento da RSC durante a gravidez não encontrou estudos relevantes de nível 1, 2 ou 3 [373]. Um painel de especialistas formulou uma série de recomendações. Eles aconselharam a continuar usando corticosteroides nasais porque os corticosteroides nasais modernos, incluindo budesonida, fluticasona e mometasona, devem ser seguros para manutenção da RSC durante a gravidez nas doses recomendadas. O uso off label de lavagens com budesonida ou gotas nasais de corticoides não é recomendado. Há evidências razoavelmente boas para a segurança da corticoides inalados para asma durante a gravidez. A budesonida é a categoria B na gravidez e continua a ser o agente para o qual existe a preponderância dos dados de segurança [374]. Os sprays de nova geração têm absorção sistêmica desprezível e podem ser seguros, mas faltam evidências de que esses medicamentos durante a gravidez não estejam associados a riscos indesejáveis. O painel concluiu que os corticosteroides orais em cursos curtos podem ser seguros após o primeiro trimestre. O uso é mais justificado na RSC grave, especialmente se estiver causando exacerbação da asma. Eles aconselharam a consulta com o obstetra do paciente. Com base na literatura sobre asma, seria de esperar que o uso de corticosteroides orais estivesse associado a um risco ligeiramente aumentado de fenda labial com ou sem fenda palatina, maior incidência de pré-eclâmpsia e parto de bebês prematuros e com baixo peso ao nascer. Os corticosteroides orais causam hiperglicemia e podem levar / piorar o diabetes, causando riscos materno-fetais adicionais. Os pacientes devem realizar testes para diabetes antes do uso, especialmente se estiver sendo considerado um ciclo mais longo de corticosteroides. O uso no primeiro trimestre tem o maior risco de teratogenicidade potencial. Os riscos do uso de corticosteroides orais são superados pelos riscos de asma subtratada, mas essa justificativa é menor na RSC e o julgamento clínico deve ser exercido. Os corticosteroides orais são considerados compatíveis com a amamentação.

O painel recomendou o uso de antibióticos orais que não prejudiquem o feto por RSAB ou exacerbações agudas da RSC. Penicilina e cefalosporina são as classes mais seguras e podem ser administradas quando houver evidência endoscópica de purulência. Antibióticos que colocam o feto em risco, como tetraciclinas, aminoglicosídeos, trimetoprim-sulfametaxazol e fluoroquinolona, não devem ser utilizados durante a gravidez, nem macrólido ou doxiciclina a longo prazo.

O painel recomenda evitar anti-leucotrienos para manutenção da RSC durante a gravidez devido à evidência de baixa qualidade da eficácia dos anti-leucotrienos na RSC (ver 6.1.9.2.). No entanto, o montelucaste pode ser continuado / iniciado para asma recalcitrante durante a gravidez, especialmente naquelas com resposta prévia. Além disso, eles recomendaram evitar descongestionantes orais e os anti-histamínicos de primeira geração, devido às suas propriedades sedativas e anticolinérgicas. É provável que a imunoterapia com alérgenos continue segura durante a gravidez. No entanto, o início ou o aumento de imunoterapia não deve ser realizada durante a gravidez. A terapia com aspirina para DREA deve ser interrompida durante a gravidez.

6.1.32.2 Conclusão

As recomendações do painel de especialistas para o tratamento da rinossinusites durante a gravidez incluíram sprays nasais de corticosteroides para manutenção da RSC, uso de antibióticos seguros para a gravidez para rinossinusite aguda e exacerbações da RSC, e suspender a dessensibilização por aspirina para doenças respiratórias exacerbadas pela aspirina.

6.2 Tratamento cirúrgico

6.2.1 Cirurgia endoscópica primária

6.2.1.1 Tomografia computadorizada no pré-operatório - o tempo da tomografia antes da operação é importante?

Até o presente momento, EPOS anteriores e outras diretrizes não estipularam orientações claras sobre o tempo, embora os atuais critérios de adequação do American College of Radiology (ACR) descrevam a tomografia computadorizada sem contraste como a modalidade de imagem de escolha para o diagnóstico da RSC [3]. Uma tomografia computadorizada pode ou não ter sido realizada como parte da investigação diagnóstica para pacientes com RSC; para aqueles em que os achados endoscópicos confirmam o diagnóstico, a tomografia computadorizada pode ser reservada até o ponto em que a intervenção cirúrgica está sendo contemplada, a menos que haja preocupações na primeira apresentação sobre quaisquer características incomuns, como um mucocele [375].

Figura 6.2.1.1. Efeito pré-op do uso de corticosteroides versus placebo na perda de sangue durante a cirurgia

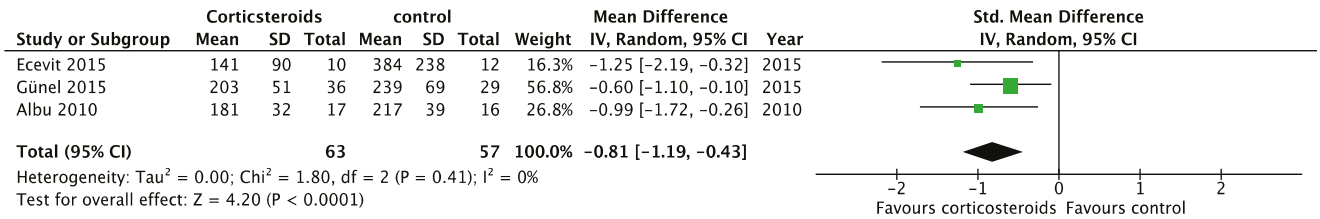


Figura 6.2.1.2. Efeito pré-op do uso de corticosteroides versus placebo na qualidade do campo cirúrgico.

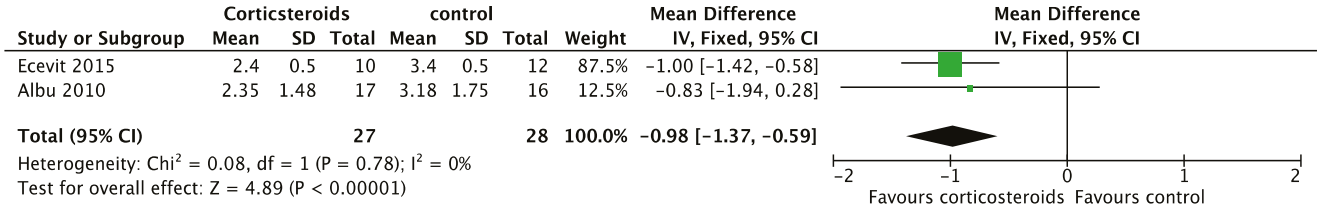


Figura 6.2.1.3. Efeito pré-op do uso de corticosteroides versus placebo na duração da cirurgia.

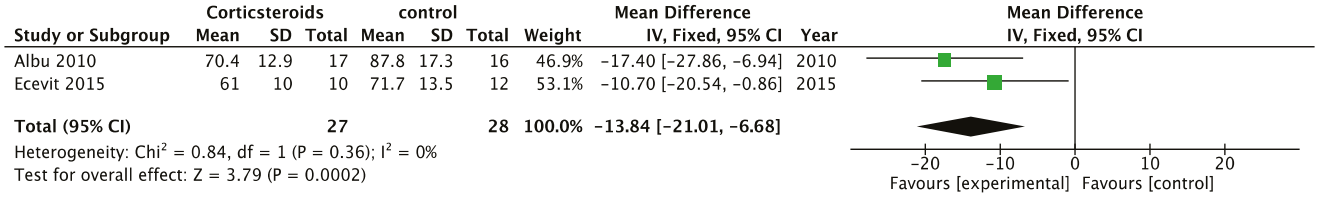


Tabela 6.2.1.1. Efeito pré-op do uso de corticosteroides na cirurgia dos seios

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Ecevit 2015[124]	EDCCP	23 pacientes com RSCcPN tendo CENS (22 avaliados)	• 60 mg de prednisolona uma vez por dia durante 7 dias seguido por 10 mg prednisona a cada dois dias durante 8-10 dias pré-operatório • Placebo uma vez por dia durante 7 dias seguido por placebo a cada dois dias durante 8-10 dias pré-operatório	• Perda de sangue (ml) • Qualidade do campo cirúrgico (Boezaart, 0-5) • Tempo de cirurgia • Internação hospitalar	O tratamento com corticoide tópico comparado ao placebo resultou em significativamente: • Perda de sangue reduzida • Melhor qualidade do campo cirúrgico • Redução do tempo de cirurgia • Internação hospitalar
Gunel 2015[379]	EDCCP	65 pacientes com RSCcPN tendo CENS	• Prednisolona oral (1 mg/kg), uma vez por dia durante 2 dias e depois afunilada até o dia 10 (n=36) pre-operatória • Placebo uma vez por dia durante 2 dias e depois afunilado até o dia 10 (n=29) pré-operatório	• Perda de sangue (ml) • Qualidade do campo cirúrgico (EVA)	O tratamento com corticoide oral em comparação com o placebo resultou em • Sem diferença estatística na perda de sangue ou qualidade de campo cirúrgico
Albu 2010[380]	EDCCP	70 pacientes RSC (33 RSCcPN) com CENS	• Mometasona nasal spray 200 mcg duas vezes por dia 4 semanas pré-operatório (n=35) • Spray nasal placebo duas vezes por dia 4 semanas pré-operatório (n=35)	• Perda de sangue (ml) • Qualidade do campo cirúrgico (Boezaart, 0-5) • Tempo de operação	O tratamento com corticoide tópico comparado ao placebo resultou em significativamente: • Perda de sangue reduzida • Melhor qualidade do campo cirúrgico • Redução do tempo de operação
Wright 2007 [381]	EDCCP	26 pacientes RSCcPN com CENS	• Prednisolona oral 30 mgs por dia durante 5 dias pré-operatório e, em seguida, 30 mgs por dia durante 9 dias pré-operatório (n=11) • Placebo uma vez por dia durante 5 dias pré-operatório e durante 9 dias pré-operatório (n=15)	• Perda de sangue (ml) • Tempo de operação	Tratamento com corticosteroide oral comparado ao placebo resultou em nenhuma diferença na perda de sangue ou qualidade de campo cirúrgico

EDCCP, Estudo Duplo Cego Controlado por Placebo; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; EVA, escala analógica visual; CENS, Cirurgia endoscópica sinusal funcional.

Uma tomografia computadorizada é obrigatória antes da cirurgia, para confirmar a presença e a extensão da doença

O exame é obrigatório antes da cirurgia, tanto para confirmar a presença e extensão da doença, quanto para identificar quaisquer características anatômicas que possam predispor ao risco de complicações. Imagens multiplanares são necessárias para avaliar completamente a anatomia. Existem vários sistemas publicados para facilitar a interpretação sistemática pré-operatória das imagens; o mnemônico CLOSE é amplamente utilizado [376].

C	Nicho cribriforme – profundidade e assimetria devem ser avaliados
L	Lamina papirácea – examinada para deiscência
O	(Onodi) células esfeno-etmoidal
S	Seio Esfenoide – examinado para deiscência do osso sobrejacente ao nervo óptico e artéria carótida
E	Artérias etmoidais – deve ser avaliada a posição da artéria etmoide anterior e posterior em relação à base do crânio

Desde que nenhum procedimento cirúrgico tenha sido realizado no período intermediário, não é essencial repetir a tomografia computadorizada

Desde que nenhum procedimento cirúrgico tenha sido realizado no período intermediário, não é essencial repetir a TC se a imagem tiver sido realizada em uma data anterior. Apenas um estudo avaliou isso até o momento; Huang et al. identificaram 56 pacientes submetidos a exames de imagem repetidos antes da CENS, com intervalo médio de 782 dias. Não houve diferença significativa na extensão radiológica da doença medida usando os escores de Lund-Mackay e a a nova imagem realizada não alterou a extensão proposta da cirurgia.

6.2.1.2. Medicação pré-operatória - em que consiste isso para otimizar o campo cirúrgico e o resultado?

O sangramento excessivo durante a cirurgia sinusal pode resultar em aumento do tempo operatório, dificuldade da cirurgia e complicações potencialmente graves. O sangramento durante a CENS é avaliado medindo a quantidade de perda de sangue, embora este seja um método bastante grosseiro, a avaliação do cirurgião sobre a qualidade do campo cirúrgico e o tempo de operação.

Os métodos para reduzir o sangramento são a interrupção pré-operatória da medicação que pode causar sangramento, como anticoagulantes e / ou aspirina / AINEs, embora não tenhamos conhecimento de nenhum estudo em cirurgia endoscópica sinusal mostrando uma diferença. No entanto, para amigdalectomia, uma metanálise sobre reoperação para hemorragia pós-operatória revela um risco 7,2 vezes maior no grupo aspirina [377].

6.2.1.2.1 Corticosteroides

Foi demonstrado que o aumento da inflamação aumenta o sangramento durante a cirurgia [378]. O uso de corticosteroides no pré-operatório melhora a qualidade do campo cirúrgico, a duração da cirurgia e o tempo de operação. Quatro EDCPC avaliaram o efeito dos corticosteroides durante a cirurgia [124, 379-381] (Tabela 1). Dois desses estudos usaram corticosteroides sistêmicos 5 a 15 dias antes da cirurgia [124, 379]. Um estudo utilizou corticosteroides sistêmicos cinco dias antes da cirurgia e nove dias após a cirurgia [381]. e um spray nasal com corticosteroide por quatro semanas antes da cirurgia [380]. Todos os estudos avaliaram a perda sanguínea cirúrgica. Um estudo não relatou desvios padrão [381] e um não estimou a perda de sangue. Três estudos [124, 379, 380] puderam ser combinados em uma metanálise, mostrando uma redução média significativa, porém pequena, da perda sanguínea de -54 ml (CI-100 - -7). Houve uma heterogeneidade significativa (I^2 74%), de modo que os dados são apresentados como SMD (SMD -0,81 (IC -1,19 - -0,43), três estudos, 120 pacientes (Figura 6.2.1.1).

Dois estudos avaliaram a qualidade do campo cirúrgico usando a escala de Boezaart (0-5) [382] e puderam ser combinados em uma metanálise [124, 380]. Ela mostrou um impacto significativo na qualidade do campo cirúrgico com o uso de corticosteroides no pré-operatório (MD -0,98 (IC -1,37 - -599, dois estudos, 55 pacientes) (Figura 6.2.1.2.). Por último, os dados foram agrupados de dois dos quatro estudos que avaliaram o efeito dos corticosteroides na duração da cirurgia [124, 380]. Os corticosteroides resultaram em uma redução significativa do tempo da cirurgia de quase 14 minutos (MD-13,88 CI -21,02 - -6,68, 2). 55 pacientes) (Figura 6.2.1.3.).

Curiosamente, não parece haver diferença entre quatro semanas de corticosteroides tópicos ou 15 dias de corticosteroides sistêmicos. Nem sempre é claro se os corticosteroides sistêmicos foram administrados junto com corticosteroides tópicos ou separados. O estudo de Ecevit [124] administrou corticosteroides sistêmicos após a falha dos esteroides tópicos, mas não foi divulgado se os corticosteroides tópicos foram mantidos.

Conclusão: O uso de corticosteroides perioperatórios reduz a perda de sangue e o tempo de cirurgia e melhora a qualidade do campo cirúrgico. Foi demonstrado que esse efeito ocorreu em um estudo com corticosteroides nasais tópcio e três com corticosteroides sistêmicos. Não está claro se existe um efeito aditivo nos corticosteroides sistêmicos sobre os corticosteroides nasais. O grupo de pesquisa do EPOS recomenda o uso de corticosteroides (nasais) antes da cirurgia endoscópica sinusal.

Não há outros medicamentos que demonstrem melhorar o campo cirúrgico e os resultados. Antibióticos não são úteis (consulte também 6.1.1.)

Várias medidas podem ser tomadas no préoperatório para melhorar o campo cirúrgico. Para uma revisão desses, consulte 6. 2.4.

6.2.1.3 Indicações para cirurgia - que evidência temos para quando operar?

O princípio de que a cirurgia sinusal deve ser considerada apenas em pacientes com doença sinusal refratária a um tratamento medicamentoso primário tem sido mantido desde que a cirurgia endoscópica foi introduzida pela primeira vez [383]. No entanto, há uma falta de clareza sobre o que constitui um tratamento medicamentoso adequado (tanto em termos de classes terapêuticas, modos de aplicação e duração), a importância da adesão do paciente ao tratamento e como determinar a falha dessa abordagem. Isso provavelmente contribui para grandes

variações nas taxas de intervenção cirúrgica, encontradas na América do Norte e na Europa, tanto entre estados quanto entre países. Nos EUA, foi encontrada uma taxa média ajustada de 0,94 por 1.000 habitantes em 2015, com uma diferença de quatro vezes entre as taxas mais altas (1,8) e as mais baixas (0,5) [384]. No Reino Unido, a taxa média ajustada é quase metade; 0,53 por 1.000 habitantes, com uma diferença de cinco vezes entre as regiões mais alta e mais baixa (https: // www. england.nhs.uk/ rightcare/products/atlas/). As taxas médias anuais ajustadas em Alberta, no Canadá, são de 0,33 / 1000 [385] e na Finlândia [386], a taxa anual nacional de CENS é de 0,71 por 1000 pessoas, mas a variação permanece muito alta. Na Finlândia, os distritos hospitalares variaram de 0,25 / 1000 (IC95% 0,18 a 0,32) a 1,15 / 1000 (IC95% 1,09 1,21). No estudo canadense, o quociente extremal médio para as áreas de estado de saúde foi de 6,9, indicando uma diferença de sete vezes entre as regiões mais alta e mais baixa. No geral, houve um aumento progressivo nas taxas de intervenção, apesar das taxas decrescentes de diagnósticos de RSC serem registradas [387] e aumentos no número de procedimentos sinusais sendo realizados. Variações geográficas na prevalência de doenças, acesso aos cuidados de saúde e variações nas preferências dos pacientes podem ser responsáveis por algumas das variações, mas em cada estudo foram encontradas áreas de alta variação imediatamente adjacentes a áreas de baixa variação. Um estudo recente mostra que a variação persiste ao separar a RSC de acordo com o status da polipose [388].

Existe uma falta de clareza sobre o que constitui um teste adequado de terapia medicamentosa (tanto em termos de classes terapêuticas, modos de aplicação e duração), a importância da adesão do paciente ao tratamento e como determinar a falha dessa abordagem.

Existem poucas tentativas na literatura de padronizar as indicações para a cirurgia. Uma revisão sistemática de estudos que relataram resultados da CENS identificou 387 estudos publicados em um período de cinco anos, no entanto, apenas 21% relataram tratamento medicamentoso empregado antes da intervenção cirúrgica [389]. Os esquemas de terapia médica relatados incluíram corticosteroides tópicos intranasais em 91% dos estudos (duração média de oito semanas), corticosteroides sistêmicos em 61% (18 dias), antibióticos orais em 89% (23 dias), irrigação salina em 39% e anti-histamínicos orais em 11 %

Como o objetivo da cirurgia é melhorar a gravidade dos sintomas do paciente, a decisão de operar só deve ser tomada em pacientes com doença sintomática, com exceção de pacientes com complicação real ou iminente.

Um estudo para avaliar fatores (incluindo dados demográficos, medidas clínicas, suporte social e tipo de personalidade) que influenciam a escolha do paciente em realizar cirurgia constatou que apenas a gravidade dos sintomas pré-operatórios, medida pelo Sino-Nasal Outcome Test (SNOT) -22, previu a escolha para intervenção cirúrgica [390]. Os escores de sintomas pré-operatórios são preditivos de melhora pós-operatória e a chance de alcançar uma mudança clinicamente significativa nos escores de sintomas [84, 391]. Além disso, alterações pós-operatórias nos escores de sintomas também podem prever a necessidade de cirurgia revisional [392].

Como mencionado anteriormente, uma tomografia computadorizada é considerada obrigatória antes da realização da cirurgia sinusal para o planejamento cirúrgico. No entanto, existem evidências de que uma proporção relativamente alta de pacientes submetidos à cirurgia possui escores de TC, medidos com o escore de Lund-Mackay, dentro da faixa da população normal; na auditoria comparativa de cirurgia do Reino Unido em 2006, em um estudo prospectivo que incluiu 3128 pacientes submetidos a cirurgia sinusal em 87 hospitais diferentes [393]. 35% dos pacientes com RSC sPN tinham um LMS <= 4, assim como 8% de RSC cPN. Existe uma fraca correlação entre o SME pré-operatório e as medidas de qualidade de vida [394]; no entanto, seria desejável evidência de pelo menos alguma doença na tomografia computadorizada. Em um estudo pequeno de pacientes com baixo estágio de RSC na TC (LMS 1-3) de Rudmik et al., as melhorias na QV foram comparáveis àquelas com doença mais extensa [395]. Em uma publicação de 2017 que avaliou a gravidade da doença em pacientes submetidos à dilatação sinusal por balão, 57% apresentavam LMS <= 4, com 19% da coorte total do estudo sem opacificação ou edema da mucosa em qualquer seio. Em contraste com o estudo da doença em estágio baixo, um estudo randomizado de dilatação por balão em pacientes sem evidência de doença sinusal (LMS = 0), a cirurgia não foi melhor do que um procedimento fictício em termos de melhoria da QV ou da severidade da dor de cabeça [396].

Um artigo inicial sobre as indicações para cirurgia sinusal resumiu "se o paciente tiver uma história apropriada, achados físicos apropriados e tomografia computadorizada apropriada, a cirurgia endoscópica sinusal normalmente será indicada e benéfica" [383]. Nos 25 anos seguintes à publicação, houve pouco para refinar ainda mais essa descrição. Em uma tentativa de definir indicações baseadas em evidências para a cirurgia, Rudmik utilizou a metodologia de adequação RAND / UCLA, com um painel internacional multidisciplinar de 10 especialistas em RSC que completaram duas rodadas de um processo de classificação Delphi modificado, juntamente com um encontro face a face[397]. Um total de 624 cenários clínicos foram classificados, 312 cenários para RSC com e sem pólipos nasais. Para pacientes adultos com RSC não complicada com pólipos nasais, concordou-se que a CENS poderia ser oferecida adequadamente quando o escore de CT Lund-Mackay fosse > / = 1 e houvesse uso de pelo menos oito semanas de corticosteroide tópico nasal mais um ciclo curto de corticosteroide sistêmico com uma pontuação total no SNOT-22 pós-tratamento > / = 20. Em pacientes adultos com RSC sem complicações e sem pólipos nasais, a CENS pode ser oferecida adequadamente quando a pontuação na CT Lund-Mackay for > / = 1 e houve um estudo mínimo de pelo menos oito semanas de duração de um corticosteroide intranasal tópico mais ou um ciclo curto de um antibiótico sistêmico amplo de espectro guiado por cultura ou o uso de um ciclo prolongado de antibiótico de baixa dose com atividade anti-inflamatória sistêmico com um escore SNOT-22 total pós-tratamento > / = 20. Esses critérios foram considerados os limiares mínimos, e nem todos os pacientes que

atendem aos critérios deveriam ser submetidos a cirurgia, mas a aplicação deveria reduzir práticas e cirurgias desnecessárias e variação nas indicações. Um estudo subsequente aplicou os critérios retrospectivamente a pacientes recrutados em um estudo de coorte multicêntrico e constatou que pacientes em que a cirurgia foi considerada 'inadequada' relataram uma melhora significativamente menor em sua qualidade de vida [398].

Como existem fortes recomendações para o uso de corticosteroides intranasais e lavagem com soro fisiológico, com base em evidências de alta qualidade de nível 1 [399, 400] as diretrizes são consistentes na recomendação do uso antes da cirurgia. Por outro lado, há diretrizes internacionais conflitantes sobre se antibióticos a longo prazo e esteroides orais devem ser incluídos como parte do tratamento médico adequado (AMT), refletindo evidências conflitantes na literatura atual [297, 397, 401] e preocupações com relação à efeitos colaterais.

6.2.1.4 Previsão do sucesso da cirurgia

Brooks et al. estudaram se o escore de Lund-McKay CT (LMS) era preditivo de resultados de QV pós-operatórios em pacientes adultos com RSC medicamente recalcitrante (n = 665) em um estudo prospectivo de coorte observacional [402]. Ele mostrou uma associação significativa dos escores da TC pré-operatória com os escores pré-operatórios do SNOT-22 e com as medidas pós-operatórias do SNOT-22, conduzidas pelos subdomínios extranasal e rinológico do questionário de QV. Pacientes no quartil LMS pré-operatório mais baixo tiveram a menor mudança média nos escores do SNOT-22 em 12 meses (16,8 pontos; intervalo de confiança de 95% [IC], 12,2-21,3). Os pacientes no segundo e terceiro quartis mais baixos de LMS no pré-operatório tiveram alterações médias aos 12 meses de 21,1 pontos (IC 95%, 16,7-25,4) e 23,1 pontos (IC 95%, 18,3-27,9). Pacientes no quartil LMS pré-operatório mais alto tiveram a maior melhora nos escores do SNOT-22 após a CENS (29,9 pontos; IC 95%, 24,9-34,8). A diferença na alteração da QV em 12 meses entre os quartis LMS mais alto e mais baixo no pré-operatório foi de 13,1 pontos (IC 95%, 6,0-20,2; p <0,001). A limitação chave deste estudo pode ter sido o local de realização, pois foi conduzido em um cenário de otorrinolaringologia terciária e, portanto, pode não ser transferível para uma prática mais ampla. Lal et al. tentaram avaliar retrospectivamente características que pudessem prever resultados da cirurgia endoscópica sinusal (ESS) com a ajuda de medidas clínicas e endotípicas, tomografia computadorizada, histopatologia e SNOT-22 em 146 adultos submetidos à CENS [403]. Eles foram capazes de diferenciar os graus de gravidade dos RSC sPN como clusters de carga média (cluster D) a carga pesada (cluster A), este último com altas pontuações nos quatro domínios. A presença de asma e a eosinofilia foram significativamente maiores no cluster C (p = 0,03) e três meses após a ESS, todos os grupos melhoraram significativamente (p <0,0001). Aos seis meses, os pacientes do cluster C tenderam a piorar.

Em um estudo prospectivo e multicêntrico de observação em 690 pacientes com RSC, Soler et al. tentaram identificar grupos de pacientes com base em três variáveis clínicas comuns [404]. O SNOT-22 foi completado na linha de base e 18 meses após o tratamento médico ou cirúrgico contínuo (de acordo com as preferências do paciente). Quarenta e dois por cento (289/690) dos pacientes foram submetidos a cirurgia sinusal prévia e comorbidades, como alergia (25%, 172/690), asma (37%, 255/690) e pólipos nasais (37%, 254/690) eram comuns. Para avaliar os fatores associados à obtenção de uma diferença clinicamente importante mínima (MCID) para cada medida de QV após tratamentos médicos ou cirúrgicos, controlando o valor basal e a duração do acompanhamento, foi realizada uma regressão logística. Três variáveis foram mostradas para permitir uma discriminação dos pacientes: escore pré-operatório do SNOT-22, idade e perda de produtividade. A extensão da cirurgia foi, contudo, deixada ao critério de cada cirurgião responsável, o que não permite tirar conclusões sobre o efeito potencial de várias extensões do procedimento cirúrgico.

Usando uma regressão semelhante para determinar os resultados ajustados ao risco em uma coorte prospectiva de 3128 pacientes submetidos à cirurgia sinusal, Hopkins et al. [393] consideraram o escore SNOT-22 pré-operatório um forte preditor do SNOT-22 no pós-operatório, com aqueles com escores pré-operatórios mais altos alcançando reduções maiores nos escores de sintomas, mas com escores persistentemente mais altos no pós-operatório. Pacientes mais velhos alcançaram maior melhora, pacientes com asma menos melhora. Pacientes do sexo masculino apresentaram pontuações mais baixas em todos os momentos, mas não houve diferença na quantidade geral de melhora dos sintomas por sexo. Mais recentemente, uma revisão sistemática e uma metanálise com uma meta-regressão identificaram as variáveis entre 3048 pacientes que se correlacionaram de maneira significativa com um resultado SNOT-22 melhorado [405], a saber: idade avançada, asma, CENS prévia e um SNOT-22 pré-operatório alto. Parece óbvio que um SNOT-22 mais alto na linha de base tem maior probabilidade de ser reduzido após a cirurgia. Essa associação também se aplicou a pacientes mais velhos, que relataram uma pontuação maior no SNOT-22 no pré-operatório. O status atual do uso de tabaco e o tempo de seguimento correlacionaram-se com os piores resultados do SNOT-22.

Em resumo, o escore de sintomas pré-operatório tem sido consistentemente demonstrado como o melhor preditor de sucesso da cirurgia, com aqueles com escores pré-operatórios mais altos, obtendo uma melhora maior nos escores de sintomas.

O escore de sintomas pré-operatório tem sido consistentemente demonstrado como o melhor preditor de sucesso de cirurgia, com pacientes com escores pré-operatórios mais altos alcançando melhoras maiores nos escores dos sintomas.

6.2.1.5 Momento da cirurgia relevante para a duração da doença - isso afeta o resultado?

Com a finalidade de avaliar o impacto de momento da cirurgia nos resultados, os dados de ambos auditoria prospectiva do Reino Unido de cirurgia para RSC e os conjuntos de dados electrónicos foram analisados por Hopkins et al. [406]. Os pacientes foram classificados de acordo com a duração de sua RSC até a sua primeira intervenção cirúrgica para RSC. Foram definidas três coortes de pacientes: coorte precoce - menos de 12 meses; coorte média - 12-60 meses; e coorte tardia - mais de 60 meses de sintomas. Na Auditoria do Reino Unido, 1493 pacientes submetidos a cirurgia primária foram identificados; 11,5% no grupo inicial, 50,2% no grupo intermediário e 38,2% no grupo tardio. Os pacientes do grupo inicial tiveram

não apenas uma melhora percentual maior em seus sintomas, mas a melhora foi melhor mantida em cinco anos. Aos cinco anos, havia uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo inicial, mantendo uma melhora clinicamente significativa em relação ao basal (71,5%) do que nos grupos médio (57,3%) ou tardio (53,0%). Utilizando as interações no sistema de saúde como parâmetro para a melhoria sintomática na DRPC (assumindo que uma maior frequência de consultas e medicações prescritas reflete um pior resultado da cirurgia), um padrão semelhante foi encontrado. Pacientes com cirurgia precoce viu seu médico geral com menos frequência e receberam menos prescrição medicamentosa todos os anos após a cirurgia que as coortes médias ou tardias. Esses resultados foram replicados em um conjunto de dados eletrônico dos EUA, MarketScan [407].

Talvez de interesse ainda maior para a população como um todo, também foi analisado o impacto da CENS no desenvolvimento subsequente de asma. Verificou-se, utilizando ambos os conjuntos de dados do Reino Unido e dos Estados Unidos, que a CENS foi associada com uma redução na incidência de novos diagnósticos de asma após a cirurgia, e que a redução foi maior em aquelas que têm cirurgia precoce [408].

Outros grupos estudaram posteriormente o impacto do momento da cirurgia. Um estudo prospectivo na Suécia descobriu que pacientes com menos de 12 meses de doença sinusal obtiveram o maior benefício após a CENS [409]. Por outro lado, um estudo de coorte multicêntrico nos EUA descobriu que as melhorias na QV foram maiores naquelas com maior duração dos sintomas pré-operatórios. O mais recentemente estudo publicado avaliou o efeito do tempo de espera cirúrgicos e descobriram que os tempos de espera prolongados foram associados com resultados prejudiciais [410].

Embora o momento da cirurgia não tenha sido avaliado anteriormente em um estudo randomizado, há um crescente corpo de evidências sugerindo que longos atrasos na intervenção são prejudiciais à melhoria dos sintomas. O mecanismo para isso ainda não está claro. A redução da inflamação do tipo 2 e a prevenção do remodelamento irreversível da mucosa, facilitando o acesso aprimorado às terapias tópicas, são benefícios potencialmente modificadores da doença na cirurgia.

Há um crescente corpo de evidências sugerindo que atrasos prolongados na intervenção cirúrgica são prejudiciais à melhoria dos sintomas.

6.2.1.6 O tipo ou extensão do procedimento cirúrgico afeta os resultados?

Muitas siglas têm sido aplicadas a CENS desde a sua criação na década de 1980 para caracterizar a extensão do procedimento cirúrgico. Relatada pela primeira vez em 1996, a técnica minimamente invasiva do seio (MIST) é uma abordagem conservadora que envolve ventilação simples dos seios paranasais mais inferiores e foi considerada para resolver casos mesmo quando a doença mais severa esta presente, alguns advogando seu uso na pratica corrente [411, 412]; no entanto, é provável que a seleção de casos com endotipos menos agressivos da RSC seja o apropriado para o uso da MIST. Um dos principais defensores da MIST na literatura é Peter Catalano, em Massachusetts, EUA, que publicou pela primeira vez uma série de casos de 85 pacientes submetidos à MIST em 2003 [413]. A série incluiu uma faixa etária diversificada de quatro a 81 anos, mas com uma divisão igual entre homens e mulheres. Usando o Chronic Sinusitis Survey, os pacientes foram acompanhados por dois anos em média. A pontuação média dos sintomas do CSS mostrou melhora de 124%, com 30% de melhora na na média do escore de medicação na CSS e 62% de melhora na pontuação total média do CSS (todos os valores de p <0,00001). Treze por cento dos pacientes eram sintomaticamente piores e 8% eram inalterados. Ao final do período de acompanhamento, 6% haviam passado por uma cirurgia MIST revisional e relataram ter melhorado posteriormente.

6.2.1.6.1 Seio maxilar

Após os seios etmoidais anteriores, o seio maxilar é o mais frequentemente alvejado em todas as formas de cirurgia sinusal, independentemente da extensão [393] com um princípio histórico do valor de abordar esse seio para melhorar a funcionalidade do complexo óstio-metal ou vice-versa [414]. Wadwongtham e Aeumjaturapat estudaram diferenças na taxa de patência entre uma grande antrostomia meatal média e um óstio maxilar não manipulado na cirurgia endoscópica sinusal para RSC cPN em 60 casos com uma extensão semelhante de polipose de forma randomizada [415]. A taxa de patência de uma grande antrostomia meatal média foi de 71,7-85% em comparação com 61,7-65% dos casos de óstio maxilar não manipulados. Houve diferença estatisticamente significante apenas na avaliação da fase inicial entre as duas técnicas cirúrgicas (valor de p = 0,002). Trinta e seis dos 60 casos (60%) tiveram bons resultados com aberturas de drenagem adequadas, sem infecção e sem pólipos recorrentes na avaliação final. Pólipos nasais iniciais e pequenos (polipose grau I) foram o principal fator de correlação para o sucesso da cirurgia endoscópica sinusal para o RSC cPN (p = 0,017). A patência era fortemente dependente da taxa de recorrência da polipose causando bloqueio.

Albu e Tomescu conduziram um estudo prospectivo controlado randomizado em 133 pacientes para avaliar se o tamanho de uma antrostomia meatal média pequena (<6 mm) ou uma grande (> 16 mm) teve influência no alívio dos sintomas da rinossinusite maxilar crônica rinogênica (obstrução, dor de cabeça e corrimento nasal). O tamanho pós-operatório dos óstios não se correlacionou com o resultado clínico. No entanto, óstio maxilar acessório persistente e cicatrizes nas cavidades etmóidais foram preditores estatisticamente significativos de mau resultado cirúrgico [416].

Da mesma forma, Kim et al. estudaram 98 pacientes com RSC cPN submetidos a uma antrostomia maxilar em que 32 pacientes (grupo A) tiveram a mucosa inflamada/polipoide removida radicalmente (mas não completamente) com um microdebridador, 28 pacientes (grupo B), onde apenas parte da mucosa foi removida (mucosa na metade inferior do seio foi preservada) e 38 pacientes (grupo C), onde apenas foi realizada ampliação do óstio maxilar sem remoção da mucosa [417]. Alterações pré e pós-operatórias dos sintomas, grau endoscópico da polipose e escore de Lund-Mackay TC foram comparadas entre os três grupos. Após doze meses de acompanhamento, o estudo não encontrou diferenças significativas nos sintomas (na EVA), classificação endoscópica de 4 pontos da mucosa sinusal ou escores de TC (LMS) entre os três grupos.

Em um estudo prospectivo, randomizado e cego, Myller et al. compararam os lados do nariz para preservação ou aumento do óstio do seio maxilar [418]. Em 30 pacientes com RSC sPN eles realizaram CENS com uncinectomia de um lado e uma antrostomia maxilar adicional do outro lado. No lado ampliado, o óstio natural foi ampliado posteriormente para dobrar seu tamanho; 25 dos 30 pacientes também tiveram uma bulectomia etmoidal bilateral. O LMS e os diâmetros ostiais foram analisados com tomografias com cortes de 1 mm de espessura, realizadas no pré-operatório e nove meses no pós-operatório e foram utilizadas para comparação das duas técnicas operatórias. Além disso, a correlação entre os achados da TC e os resultados subjetivos foi estudada com questionários simples, utilizando uma pontuação total de sintomas em 16 pontos; os intervalos para este último foram um mês no pré-operatório e um, 9 e 36 meses no pós-operatório. A comparação dos exames de TC no pré e no pós-operatório revelou uma redução significativa do escore LM em ambos os lados, independentemente do tipo de procedimento realizado. No pós-operatório, a área do óstio permaneceu significativamente maior no lado da antrostomia em comparação com o lado da uncinectomia. Um grande tamanho de óstio do seio maxilar foi associado a um menor LMS no pós-operatório, no entanto, os escores de sintomas no pós-operatório não se correlacionaram com nenhum dos valores de TC no pós-operatório (p> 0,05), sugerindo que não proporciona alívio superior dos sintomas.

Byun e Lee compararam a ressecção parcial versus total do processo uncinado, alocando 25 pacientes com sinusite maxilar unilateral (sinusite maxilar crônica, sinusite fúngica, pólipo antrocoidal e sinusite odontogênica) aleatoriamente a um destes procedimentos cirúrgicos [419]. Os casos de RSC cPN foram excluídos. A metade inferior do processo uncinado foi ressecada no grupo parcial. O tempo necessário para a uncinectomia, o período de cicatrização do sitio de uncinectomia e complicações como a formação de sinéquias no meato médio foram comparadas entre os grupos. A uncinectomia parcial apresentou menor taxa de complicações, procedimento cirúrgico mais curto e cicatrização mais rápida. No entanto, os resultados em relação ao benefício dos sintomas ou ao status do seio maxilar não foram avaliados radiologicamente ou endoscopicamente.

É notável que alguns desses estudos falhem em abordar a fisiologia normal do seio maxilar. O fator crítico é se o óstio natural está patente ou não, pois a via mucociliar sempre bate em direção ao óstio natural, independentemente do tamanho da antrostomia cirúrgica. (Veja o capítulo 6.2.1.6.4. Para procedimentos mais radicais do seio maxilar.)

Um estudo prospectivo randomizado comparando uma abordagem limitada em um centro com uma abordagem mais extensa em outro centro foi realizado por Kuehnemund et al. em 2002, em 65 pacientes com RSC (status da polipose desconhecido) (420). A abordagem limitada envolveu infundibulotomia, bulectomia etmoidal e antrostomia maxilar; a abordagem abrangente envolveu infundibulotomia, etmoidectomia, esfenoidectomia, abertura do recesso frontal, antrostomia maxilar e redução do corneto médio. Com a ressalva de que um escore de sintomas não validado foi usado, os autores concluíram que uma abordagem cirúrgica mais limitada pode evitar complicações perioperatórias em mãos menos experientes, enquanto ainda atinge o objetivo de melhorar a ventilação e a drenagem; obviamente, esses achados requerem confirmação de duas décadas com o uso de uma PROM validada para comparar os grupos e melhor caracterização do paciente.

A lavagem antral é agora principalmente de interesse histórico e um estudo de Pang et al. em 1996, não demonstrou qualquer benefício com a adição de lavagem antral ao tratamento médico da RSC em um ECR em 114 pacientes (421). No entanto, um estudo realizado em 2013 na Coréia do Sul comparou a punção da fossa canina (PFC) com a antrostomia meatal média (MMA) em 25 pacientes com seios maxilares unilaterais gravemente doentes (422). Os resultados subjetivos foram avaliados no pré-operatório e aos três, 6 e 12 meses de pós-operatório, utilizando o SNOT-20 e uma escala visual analógica (EVA). Os escores SNOT-20 e VAS melhoraram significativamente em três, 6 e 12 meses após o procedimento nos dois grupos. No entanto, foi observada melhora significativa do SNOT-20 em 12 meses e escores da EVA para secreção purulenta, odor desagradável e gotejamento pós-nasal em seis e 12 meses no grupo PFC em comparação com o grupo MMA, atribuído à remoção da doença grave da mucosa maxilar que não pode ser alcançada através do MMA.

6.2.1.6.2 Seios etmoidais

Um pequeno estudo prospectivo publicado em 2017 explorou o papel da sinusotomia por punção etmoidal usando o dispositivo Relieva Circa ™ em um grupo de 10 pacientes com RSC sPN que falharam no tratamento médico (423). No seguimento, 90% dos locais de punção nos etmoides anteriores e posteriores permaneceram patentes, com estenose presente em 28%. As pontuações comparativas de ML mostraram uma redução de 1 ou 2 para 0. As pontuações comparativas pré e pós SNOT-22 mostraram uma redução média significativa de 33,1 (p <. 0001), mas claramente este dispositivo requer mais avaliação em um apropriado ECR para determinar seu lugar como parte da estratégia cirúrgica do MIST.

6.2.1.6.3 Nicho olfatório

Um único ECR analisou o papel da remoção de pólipos de fenda olfatória com um microdebridador durante a CENS para os RSC cPN para avaliar os resultados olfativos [424]. O teste de Identificação do olfato da Universidade da Pennsylvania (UPSIT), juntamente com o EVA e o SNOT-20, foram utilizados para avaliar os pacientes na linha de base e em seis meses. Dezessete pacientes foram randomizados para a remoção do pólipo da fenda ou deixar a fenda intacta. Todos os parâmetros melhoraram naqueles submetidos à cirurgia de fenda olfatória, mas apenas o EVA naqueles sem a cirurgia (p <0,05). Houve diferença estatisticamente significante nos escores do UPSIT entre os grupos aos seis meses de pós-operatório (p = 0,00512), embora os resultados em longo prazo tenham mostrado regressão à linha de base. Embora 17 pacientes sejam um tamanho pequeno da amostra, isso indica que o debridamento cuidadoso na fenda olfatória pode ser eficaz no controle da disfunção olfativa em pacientes submetidos à CENS para RSC cPN, com a ressalva de que pode ocorrer piora num período maior de tempo.

6.2.1.6.4 Abordagens radicais

Um estudo de coorte publicado em 2016 relatou que a CENS estendida (EESS) foi realizada para incluir a ressecção dos corne-

tos médios e superiores, juntamente com uma etmoidectomia total [425]. Quarenta e sete pacientes com RSC cPN e asma foram submetidos a EESS ou a menos radical "CENS". Os resultados medidos em um ano sugeriram melhores resultados para olfação (conforme medido apenas pela EVA) no grupo EESS; alterações endoscópicas foram melhoradas também neste grupo, mas não houve outras diferenças entre os grupos. Este estudo possui um tamanho pequeno de amostra e, sem randomização e teste psicofísico olfativo, o que limita sua aplicabilidade. Um estudo randomizado e controlado, com desenho paralelo, foi realizado entre julho de 2000 e dezembro de 2004, incluindo 119 pacientes com RSC cPN (grau III ou superior) [426]. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos de tratamento: antrostomia média endoscópica clássica e antrectomia radical endoscópica. A descrição deste último corresponde a uma maxilectomia medial com remoção completa da mucosa do seio maxilar, mega-antrostomia através do meato médio e punção adjuvante da fossa canina. A antrostomia foi estendida inferiormente até o nível do meato inferior (com ressecção da parte média da concha inferior) e superiormente até o assoalho orbital. Houve uma diferença significativa entre os grupos: 32% dos pacientes no grupo da antrostomia meatal média endoscópica foram considerados falhas cirúrgicas, em comparação com 14,5% do grupo de antrectomia radical endoscópica (p = 0,023). Seios maxilares com doença (não saudáveis) foram significativamente mais prevalentes no grupo de antrostomia meatal média endoscópica (p = 0,029).

Em um ECR, Jakob et al. compararam os resultados de 40 casos com sinusite maxilar crônica tratada com Caldwell-Luc (C-L) contra 40 casos com antrostomia meatal média [427]. Mais de 77,5% dos participantes tinham RSC cPN. Após 12 meses, 44% dos pacientes de Caldwell-Luc e 89% dos pacientes da CENS relataram melhora de seus sintomas, mostrando que a antrostomia metal média endoscópica é superior a Caldwell-Luc no manejo cirúrgico de pacientes com RSC cPN e mais evidências de que a abordagem Caldwell-Luc não deve mais fazer parte da prática da CENS de rotina [428]. Um ECR mais antigo, de 150 pacientes com rinossinusite maxilar crônica, constatou que, embora o Caldwell Luc e a CENS tenham melhorado os sintomas pós-operatórios, houve estenose do óstio maxilar em 18,6% dos seios operados no grupo CENS e estenose de 31,4% dos seios no grupo Caldwell-Luc, mas com pólipos maiores encontrados com mais frequência após a ESS. Além disso, 41% dos pacientes da Caldwell-Luc tiveram problemas com alterações na sensação da bochecha e 23% experimentaram dor intensa. No entanto, vale ressaltar que 16 cirurgiões realizaram o procedimento de Caldwell-Luc, enquanto apenas um cirurgião realizou CEN^{S} [102]. Um estudo de acompanhamento foi publicado em 1997 em 128 da coorte original, 5-9 anos após a operação. Um ano após a cirurgia, 51% dos pacientes com C-L e 77% dos pacientes com CENS não relataram sintomas ou melhora diferente em seus sintomas globais. Já com 5-9 anos do pós-operatório 82% dos pacientes com C-L e 76% dos pacientes com CENS relataram esse resultado, respectivamente. Treze pacientes operados com C-L (18%) e 14 pacientes com CENS (20%) foram reoperados durante 7-9 anos de acompanhamento [429]. A maxilectomia medial para RSC foi considerada por Woodworth et al., mas apenas em pacientes que falharam na cirurgia primária [430].

6.2.1.6.5 Abordagens estendidas do seio frontal

Alsharif et al. realizaram um estudo de coorte retrospectivo de 50 pacientes consecutivos com RSC cPN [431]. Naqueles pacientes (n = 12) nos quais foi realizada uma ressecção completa da mucosa (*reboot technique*) em todos os seios, incluindo os seios frontais através de um Draf tipo III, a recorrência da polipose nasal foi significativamente reduzida por 30 meses no pós-operatório, comparada à CENS poupadora de mucosa. Essa é uma abordagem nova, mas precisa de mais estudos, e não está claro se o melhor resultado foi relacionado à remoção da mucosa ou à própria abordagem mais extensa necessária para obter uma limpeza completa. Em 2009, Silvermann et al. realizaram uma revisão sistemática sobre cirurgia endoscópica do seio frontal, incluindo séries de casos retrospectivas sem controle (16 artigos), séries de casos prospectivas sem controle (três artigos) e séries de casos retrospectivas com controle interno (quatro artigos); principalmente com evidência de nível 3 [432]. A técnica cirúrgica foi descrita como sinusotomia frontal (n = 4), sinusotomia frontal ou broqueamento (*drillout*) do seio frontal (n = 1), broqueamento (*drillout*) do seio frontal sozinha (n = 1), Lothrop endoscópico modificado (EMLP) (n = 9), Draf tipos I, II ou III (n = 6); sinusotomia frontal trans-septal (n = 1); e procedimento de resgate do seio frontal (n = 1). O número médio de indivíduos foi de 44 e o período médio de acompanhamento foi de 23,6 meses. A taxa de sucesso cirúrgico variou de 50 a 100%. Infelizmente, devido às limitações da literatura no momento desta revisão em particular, há pouco a concluir.

Abuzei et al. realizou uma metanálise completa do Draf III após falha da CENS primário [433]. Embora essa evidência apoie o uso da abordagem Draf III na doença do seio frontal recalcitrante após falha da CENS primária, ela não é relevante considerarando cirurgia primária. Uma revisão prévia realizada no mesmo ano que Silverman et al. também incluiu apenas casos de revisão [434]; outros estudos também são irrelevantes para as considerações da cirurgia primária pelo mesmo motivo [435-440].

6.2.1.7 Recomendações para quando é necessária uma cirurgia mais extensa ou radical

Quanto à abertura de todos os seios, independentemente da extensão da doença ou se a cirurgia deve ser direcionada aos seios afetados, DeConde considerou esse dilema em seu estudo observacional [441]. Seus resultados permitiram comparar 147 indivíduos submetidos à cirurgia completa "full house" com 164 indivíduos em que a cirurgia foi direcionada a não totalidade dos seios. O grupo "completo" teve uma prevalência significativamente maior de asma, sensibilidade ao ácido acetilsalicílico (ASA), RSC cPN e casos revisionais (p≤0,002). Eles também tiveram uma melhora média mais alta nos resultados dos testes SNOT-22 e escores de testes de olfato (B-SIT) (p = 0,011 e 0,005, respectivamente). A principal limitação do estudo foi a composição dos grupos comparados, pois, inevitavelmente, em um ambiente não randomizado, os pacientes com maior carga de doença global das vias aéreas receberam a opção cirúrgica completa. Masterson et al. realizaram uma revisão retrospectiva de 149 pacientes submetidos a CENS "extensa" (EESS) em um hospital geral do distrito [442]. Escores do SNOT-22 foram coletados no pré e pós-operatório, bem como as taxas de revisão cirúrgica e complicações perioperatórias e esses dados foram comparados com a Auditoria Comparativa Nacional do Reino Unido, a maioria dos quais foi subme-

tida a polipectomia sozinha ou cirurgia sinusal limitada que se estendia ao etmoide anterior. A taxa de revisão aos 36 meses foi significativamente menor em 4%, em comparação com 12,3% na auditoria nacional. Não foram observadas diferenças nas taxas de complicações e melhorias significativas nos escores do SNOT-22 foram observadas. Embora descrita como "extensa", essa coorte provavelmente pode ser considerada como "completa", conforme o estudo de DeConde acima. Para a cirurgia primária em RSC sPN, uma cirurgia mais extensa, como um draf 3 ou maxilectomia medial endoscópica, é tradicionalmente menos provável de ser justificada, dada a natureza da patologia. A questão para o cirurgião que aconselha o paciente será qual o objetivo da cirurgia no paciente individual. Mesmo nos RSC cPN, o peso da evidência para abordagens estendidas reside nos casos revisionais e não na cirurgia primária, especialmente no que diz respeito ao seio frontal, onde uma abordagem mais conservadora é geralmente considerada adequada [443, 444].

6.2.1.8 Qual é o valor da cirurgia adjuvante?

6.2.1.8.1 Septoplastia

Um estudo prospectivo de baixo poder estatístico, incluindo 26 pacientes, projetado para determinar a função de abordar o sintoma do septo nasal desviado na ESS, alegou que a septoplastia sozinha poderia ser mais eficaz do que a septoplastia e a CENS no tratamento da RSC [445]. Avaliou-se através do questionário de sintomas de 14 itens e escores de TC para comparar os dois grupos e se sugeriu que 93% se sentiam melhor sintomaticamente apenas na septoplastia, em comparação com 81% na septoplastia e na CENS (n = 9). Outro estudo considerou isso com referência específica à rinossinusite maxilar e novamente apresentou um pequeno tamanho amostral (n = 40), mas mostrou o contrário, que a CENS com septoplastia foi superior para o controle geral dos sintomas quando RSCcPN estava presente [446].

Há três perguntas que o cirurgião nasossinusal deve considerar sobre um desvio no septo nasal (DSN) ao decidir se deve tratá-lo durante a CENS :

- O DSN contribui para obstrução nasal significativa?
- O DSN impede o acesso aos seios durante a ESS?
- A correção do DSN facilitará melhores cuidados pós-operatórios?

Um estudo de Smith e cols. observando os resultados cirúrgicos em três centros acadêmicos da América do Norte, constatou não apenas que a prevalência do desvio septal variou significativamente entre os locais (de 16% a 54%), assim como as taxas subsequentes de septoplastia, mas também que a septoplastia melhorou significativamente os escores SNOT-22 no pós-operatório [447]. As razões para a diferença na taxa de septoplastia nos centros não eram claras e os autores concluíram que mais estudos eram necessários para determinar indicações claras para cirurgia septal no âmbito da CENS. No entanto, dado que não foi apenas o domínio nasal do SNOT-22 que apresentou melhorias, parece haver benefícios mais amplos para esse procedimento adjuvante que podem ser devidos à melhora no alcance de medicamentos tópicos aos seios paranasais no pós-operatório.

6.2.1.8.2 Cirurgia das conchas

Da mesma foram que a cirurgia septal adjuvante, as evidências para a cirurgia das conchas são limitadas. Um estudo considerou dois métodos de cirurgia das conchass durante a ESS, nos quais 54 pacientes com RSC foram randomizados para receber uma fratura externa com ablação por radiofrequência das conchas inferiores ou apenas fratura externa isolada. Os escores do SNOT-20 e Lund-Kennedy foram significativamente melhores no grupo com ablação [448]. Outro estudo em pequena escala, com apenas 16 pacientes, não mostrou benefício discernível da resseção da concha média nos casos de RSCcPN dentro de seis meses no pós-operatório, mas como é um estudo de baixo poder estatístico tem pouco valor [449].

6.2.1.8.3 Septoplastia e cirurgia das conchass juntos

Dados do Hospital *"Episode Statistics"* no Reino Unido mostram que, em 2017-8, na Inglaterra, ocorreram 11.177 casos de CENS para RSCcPN nos quais: 6% também foram submetidos a septoplastia e cirurgia das conchas; 13% também foram submetidos a septoplastia; e 11% foram submetidos a cirurgias das conchas; um total de 30%, o que equivale a para aproximadamente 1 em 3 de todos os casos de CENS para RSCcPN. Os mesmos dados para RSCsPN mostram que, em 3876 casos de ESS: 12% foram submetidos a septoplastia e cirurgia das conchas; 16% foram submetidos a septoplastia; e 14% foram submetidos a cirurgia das conchas; portanto, aproximadamente 40% de todos os casos de RSCsPN. No total, para todos os casos de RSC, 33% dos casos de CENS foram submetidos a septoplastia adjuvante e/ou cirurgia das conchas. Embora esses dados não nos digam nada sobre os resultados, eles indicam a escolha do cirurgião nesses casos. Não está claro se a "cirurgia das conchas" envolveu as conchas médias ou inferiores.

6.2.1.9 Microdebridador

Embora o microdebridador agora seja o padrão de atendimento em muitos hospitais, apenas quatro estudos analisaram isso especificamente. Em 2013, Saafan e cols. realizaram um ECR prospectivo para comparar a eficácia e a segurança dos microdebridadores de cirurgia endoscópica versus convencional em pacientes submetidos a CENS para RSCcPN com uma amostra de 200 pacientes [450]. O estudo abordou as condições intraoperatórias e os resultados pós-operatórios, incluindo complicações durante o período per-operatório. A única diferença estatisticamente significativa notável na melhora dos sintomas na EVA aos 12 meses entre os dois grupos foi a olfação no grupo com microdebridador (p <0,001). O tempo operatório e as condições cirúrgicas, bem como a incidência de sinéquias pós-operatórias, foram significativamente melhores no grupo com microdebridador, com tendência a melhorar o tempo de mucosalização das cavidades sinusais. Em um estudo separado de 60 pacientes randomizados para uso de microdebridador em apenas um lado da fossa nasal, também evidenciou tempos operatórios reduzidos nos lados com uso do microdebridador [451]. No entanto, um estudo mais recente constatou que não houve diferença significativa após 13 meses entre 48 pacientes tratados com instrumentos convencionais e 49 pacientes com uso de microdebridador, ao usar endoscopia nasal (Kupferberg), SNOT-20, Lund-Mackay e tempo de depuração mucociliar como medidas de resultado [452]. Isso corroborou os achados de um estudo mais antigo de 2003, que analisou resultados semelhantes [453]. Tirelli e cols. em 2013, analisaram 311 casos de RSCcPN bilateral em um estudo prospectivo randomizado, único-cego, utilizando cada paciente como

controle próprio, em que um lado foi operado com o fórceps de Blakesley e o lado oposto com o microdebrider. Após uma média de acompanhamento de 13,3 ± 1,2 meses, o fórceps de Blakesley causou uma taxa de recorrência de PN significativamente menor que o microdebridador (p <0,001), embora o microdebridador tenha sido mais eficaz na prevenção da formação de sinéquias (p <0,05) [454]. Curiosamente, um estudo comparando instrumentos convencionais de corte e não corte também mostrou menos sinéquias naqueles pacientes em que os instrumentos de corte foram utilizados com uma média de 12 anos de seguimento [455].
Inicialmente, as preocupações de que tecidos retirados com microdebridadores não seriam adequados para o diagnóstico histológico foram descartados por um estudo de McGarry e cols. que mostrou que o tecido podia ser coletado em uma armadilha de amostras em linha e era comparável ao tecido obtido convencionalmente para histologia (456). Um desenvolvimento mais recente da Medtronic é o "hidrodebridador" usando uma irrigação salina pressurizada para limpar as cavidades sinusais durante a ESS. No entanto, um estudo que analisou o "hidrodebridador" do seio não mostrou benefícios subjetivos ou objetivos do tratamento, embora tenha sido um estudo de baixa potência com apenas 12 pacientes e comparando as fossas nasais[457].

6.2.1.10 Sinuplastia com balão

Em um ECR em 2012, o estudo REMODEL, em 2012, testou as hipóteses de que a melhora dos sintomas após a dilatação por balão não era inferior à CENS e a dilatação por balão era superior à CENS para debridamentos pós-operatórios. O estudo recrutou pacientes com RSC com doença limitada aos seios maxilares com ou sem doença etmoidal anterior. Noventa e dois pacientes (50 dilatação com balão; 42 ESS) foram tratados e os resultados mostraram uma melhora média do SNOT-20 de 1,67 ± 1,10 e 1,60 ± 0,96 nos braços do balão e da CENS, respectivamente. Ambos os grupos apresentaram melhora clinicamente significativa e estatisticamente significativa (p <0,0001) e o braço do balão não era inferior ao CENS (p <0,001). O braço do balão mostrou superioridade na redução dos debridamentos pós-operatórios (p <0,0001). Complicações pós-operatórias como epistaxe, uso de analgésicos e tempo de recuperação foram significativamente menores no braço do balão (p <0,01). Nenhuma outra complicação foi relatada, mas uma cirurgia de revisão foi relatada em cada braço. Este estudo serve para sublinhar que, em um modelo de assistência médica em que os pacientes se apresentam precocemente, a sinuplastia com balão pode ter uma função a desempenhar nos casos mais leves de RSC [458]. No Reino Unido, o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados sancionou o uso do sistema de dilatação multi-seio XprESS para o tratamento de rinossinusite crônica não complicada após a falha do tratamento médico. Os critérios específicos que eles recomendam para a aplicação da sinuplastia com balão incluem a seleção de pacientes com RSC que não apresentam polipose nasal grave ou casos complicados e recomendam que o procedimento seja realizado sob anestesia local, no entanto, o modelo econômico para isso não reflete a prática do Reino Unido. [459].
Essas recomendações foram apoiadas por uma revisão sistemática [460] de 9 estudos, incluindo o REMODEL RCT, que incluiu os 92 pacientes originais, mas como uma coorte expandida de 135 pacientes com RSC clinicamente refratário, tratados com CENS ou dilatação por balão no consultório. Cento e trinta pacientes tinham dados de 12 meses, 66 tinham dados de 18 meses e 25 tinham dados de 24 meses. Os resultados foram comparáveis para CENS e dilatação por balão, com reduções significativas nos escores de sintomas, absenteísmo, visitas a serviços de saúde e uso de antibióticos nos dois grupos. A recuperação foi mais rápida no grupo de dilatação por balão. Deve-se notar que todos os pacientes incluídos tinham doença nasosinusal muito limitada radiologicamente.
Bizhaki e cols. cujo estudo de 2014 foi incluído por Jenks posteriormente publicou três artigos, considerando qualidade de vida, depuração mucociliar e resistência das vias aéreas nos seis meses de acompanhamento em sua coorte [461-463]. Eles mostraram melhora na QV (medida pelo SNOT-22), nenhuma alteração na depuração mucociliar (medida pelo teste da sacarina, corante azul de metileno e albumina marcada com Tc99m) e uma diminuição na resistência das vias aéreas nasais (medida pela rinometria acústica) e rinomanometria) em ambos os grupos, mas não houve diferença estatística entre sinuplastia de balão e EEE.
Um estudo mais recente de Minni e cols. [464] randomizaram 102 pacientes em RSC frontal leve e moderada / grave com base no escore LM e por dilatação por cateter de balão (BCD) ou CENS. Os desfechos primários foram escore de radiologia e SNOT-20. Não foram mostradas diferenças significativas entre os grupos, exceto naqueles pacientes submetidos ao BCD para RSC moderada / grave que tiveram uma melhora significativa no SNOT-20.

6.2.1.11 Stents farmacológicos (STF)

6.2.1.11.1 Tampões/espaçadores nasais embebidos em medicamentos (Veja também a seção abaixo sobre a Tampão nasal)

Os stents farmacológicos(STF) são caros; uma alternativa mais barata utilizando curativos absorvíveis embebidos em triancinolona foi avaliada em vários ensaios; no entanto, a taxa e quantidade de eluição de medicamentos é desconhecida. Cote e Wright randomizaram 19 pacientes para receber um curativo absorvível embebido em esteroide ou solução salina, com melhorias significativas nos escores de endoscopia pós-operatória sendo vistas até seis meses no pós-operatório [465]. Xu e cols. replicaram o estudo em 80 pacientes, com resultados semelhantes de escores melhorados de endoscopia com triamcinaolona [466]. Hong e cols. [467] descobriram que os níveis séricos de cortisol foram suprimidos no dia 2 após a cirurgia em pacientes que receberam curativos embebidos em triancinolona, mas esses níveis não haviam se normalizado no dia 10, sugerindo que a triamcinolona é absorvida em um curto período de tempo, ao contrário dos stents farmacológicos que efetuam uma liberação controlada por períodos mais prolongados. Dautremont e cols. deu um passo adiante e, randomizou um grupo de 36 pacientes que receberam um tratamento com Nasopore embebido em 2 ml (80 mg) de triancinolona durante a CENS, para receber 30 mg de prednisolona por sete dias ou placebo [125]. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em termos de SNOT-22 ou escores endoscópicos até dois meses, mas o pequeno tamanho da amostra e o curto período de acompanhamento provavelmente impedem que muito disso não tenha sido resultado do abandono do uso perioperatório corticóide oral. Tampão nasal com triancinolona ou álcool polivinílico embebido em solução salina foram avaliados

em um estudo recente. O tampão foi removido no segundo dia de pós-operatório e as cavidades avaliadas endoscopicamente na terceira semana de pós-operatório, mostrando uma redução significativa na pontuação média de Lund-Kennedy no lado do tratamento em comparação com o controle e uma maior redução na crosta, edema e cicatrizes, embora apenas a redução no edema fosse estatisticamente significativa [468]. Em um estudo piloto de apenas 10 pacientes com RSC submetidos à CENS, um implante liberador de doxiciclina reduziu significativamente as concentrações de MMP-9 e a colonização bacteriana no lado tratado em comparação com um implante placebo no lado oposto e melhorou a qualidade de cicatrização pós-operatória após 3 meses de cirurgia [469].

6.2.1.11.2. Implantes liberadores de corticoides (ILC) colocados durante a CENS

Um número crescente de ILCs está surgindo no mercado, dentre os quais, o sistema PROPEL possui mais dados [470]. Os implantes liberadores de esteroides bioabsorvíveis Propel contêm furoato de mometasona 370 µg e foram especificamente avaliados para melhorar os resultados pós-cirúrgicos nos óstios do seio frontal [471]. Este artigo publicou dados da análise agrupada de dois ensaios clínicos randomizados considerando 160 pacientes randomizados conforme o lado da fossa nasal para receber um implante em um seio frontal com o lado contralateral como controle e os pacientes foram acompanhados por três meses. Um desfecho-chave avaliado foi a necessidade de intervenções cirúrgicas pós-operatórias (debridamento de sinéquias obstrutivas ou formação de tecido cicatricial no recesso frontal), que foram reduzidas no lado tratado em 47% (intervalo de confiança de 95% -60,7 a -27,9) após um mês;contudo, foi reduzido significativamente após três meses (p <0,05, redução relativa de 30,2%). A necessidade de corticosteroides orais foi reduzida em 37%, e também houve aumento no diâmetro estimado do óstio do seio frontal (diferença absoluta de 1mm), favorecendo o lado tratado. Outras análises de subgrupos não mostraram achados significativos para a influência do ILC e o uso do procedimento Draf IIB. No entanto, os estudos são prejudicados pela falha em incluir um braço com um implante que não liberou esteroide. No entanto, outro produto, Sinuband FP, um implante bioabsorvível de propionato de fluticasona (FP), foi usado em um pequeno ensaio clínico randomizado, parcialmente cego e duplo cego, com centro de referência único e controlado (n = 30) para pacientes com RSCcPN, submetidos à CENS que incluiu uma etmoidectomia. Sinuband FP com e sem esteroide foi comparado com Merocel como controle. As aparências endoscópicas pós-operatórias foram melhores no braço do Sinuband FP [121]. Uma revisão sistemática de dois ensaios clínicos randomizados que cobriram 143 pacientes constatou que os ILCs resultaram em a algumas alterações pós-operatórias significativas, incluindo uma redução de 40% no uso de corticoides orais e uma redução de 46% na polipose franca, com melhorias na formação de sinéquias em comparação ao grupo Merocel [472]. Uma revisão sistemática em 2015 considerou sete estudos (cinco estudos prospectivos randomizados controlados e dois estudos prospectivos de coorte única) envolvendo 394 seios que receberam dispositivos intranasais e bioabsorvíveis de bioabsorção de esteroides. Os pacientes foram acompanhados após dois a seis meses. Seis estudos mostraram eficácia com significância estatística (p <0,05) para seu uso na redução da formação de sinéquias, formação de pólipos, inflamação, escores de Lund-Kennedy e escores de endoscopia peri-operatória nos EUA [473].

Um modelo de custo-efetividade foi desenvolvido para apoiar o uso de um ILC esteroide após a CENS, com base na prevenção da remoção pós-operatória de sinéquias dentro de 60 dias da CENS [474]. No entanto, esse é claramente um período muito curto para o manejo contínuo de pacientes com RSC, e as sinéquias podem não ter significado clínico. Uma análise econômica mais recente em um cenário dos EUA, considerando também uma redução na recorrência de pólipos, deu suporte semelhante custo-efetividade ao uso dos ILCs[475].

6.2.1.11.3 ILCs colocados em pacientes ambulatoriais

Outros stents foram projetados para aplicação ambulatórial. Um deles é o implante SINUVA, projetado para fornecer 1350µg de furoato de mometasona na mucosa do seio etmoidal durante um período de três meses. Como uma sequência, foi feito o acompanhamento do estudo RESOLVE I [120], por 1 mês. Como sequência do ensaio RESOLVE I, o ECR RESOLVE II de Kern e cols. recrutou 301 pacientes adultos com RSCcPN submetidos anteriormente à uma etmoidectomia e que falharam em mais um tratamento medicamentoso, incluindo CINs e ≥1 curso de CO, e estavam sendo considerados para CENS revisional [118]. Os pacientes elegíveis tiveram colocação bilateral dos implantes nos etmóides sob anestesia local. O braço de controle foi um procedimento simulado para inserir os implantes e removê-los imediatamente. Os pacientes de ambos os braços receberam spray nasal de furoato de mometasona 200µg uma vez ao dia. Escores nasais de sintomas de obstrução / congestão e escores de pólipos endoscópicos foram usados como medidas de resultado. Houve uma randomização 2: 1 (201 receptores de implante: 99 procedimentos simulados) (1 foi excluído por sinéquias extensas). No grupo de tratamento, houve reduções significativas no escore de sintomas (p = 0,0074) e grau de pólipos (p = 0,0073) em comparação aos controles. Após três meses, reduções significativas também foram observadas nos resultados secundários: 39% dos pacientes passaram à revisão da CENS em comparação com 63% dos controles (p = 0,0004), os escores de sintomas de obstrução nasal e perda de olfato foram significativamente melhores no grupo de implantes (p = 0,0248 e 0,0470). A dor / pressão facial não foi melhor no grupo de tratamento (p = 0,9130), mas houve apenas um evento adverso sério para um paciente que sofreu epistaxe. O implante SINUVA requer remoção no final do período de três meses e até agora só foi testado em pacientes que já foram submetidos a cirurgia.

Por outro lado, um dispositivo alternativo de liberação para o furoato de mometasona é o LYR-210 (Lyra), que fornece corticosteroide à mucosa nasossinusal por seis meses e pode ser usado em pacientes que não foram submetidos à CENS após falha da terapia médica convencional. O sistema LYR-210 é colocado no meato médio sob anestesia local e se expande lentamente. O dispositivo foi avaliado em um pequeno estudo prospectivo, multicêntrico e aberto, incluindo 20 pacientes com RSC (12 RSCsPN e oito RSCcPN) com indicação para CEN^S [476]. Como um estudo de fase inicial, o estudo foi desenvolvido para avaliar eventos adversos dentro de quatro semanas como medida de resultado primário e não encontrou nenhum. Não houve preocupações com a segurança em relação à concentração plasmática de medicamentos, níveis séricos de cortisol sérico e pressões intra-oculares (PIO). Embora projetados para serem bioabsorvíveis, 86% dos dispositivos ainda estavam retidos no meato médio após seis meses. Houve diminuição signi-

ficativa em seus escores SNO T-22 até o final do período do estudo (p <0,01). Este dispositivo claramente requer uma avaliação mais aprofundada do teste e pode precisar de remoção após o período de tratamento, mas é uma promessa adicional para um tratamento alternativo ambulatorial ao invés da CENS, o que pode ser útil para pacientes com outras comorbidades menos adequadas para a CENS sob anestesia geral.

6.2.1.12 Tampões e espaçadores

Atualmente, o uso de tampões e espaçadores permanece em grande parte como uma questão de preferência do cirurgião. Eles podem ser divididos em materiais não absorvíveis e absorvíveis, incluindo géis e outros hemostáticos que podem ser instilados nas cavidades nasais e/ou sinusais.

6.2.1.12.1 Géis, hemostáticos e materiais absorvíveis

Uma metanálise de Coey e cols. observou que o adesivo de tecido de fibrina (ATF) comparado ao tamponamento nasal limitou-se a apenas quatro estudos com heterogeneidade e viés significativos; portanto, concluímos principalmente que, embora houvesse uma tendência em reduzir o sangramento e o ATF reduzir a obstrução e granulação, a decisão de usar o ATF deve ser baseado no custo atualmente, pois não houve diferenças significativas [477].
A carboximetilcelulose (CMC) (malha ou gel) foi avaliada em um estudo randomizado e uma fossa nasal e não mostrou melhora no conforto do paciente no lado tratado em comparação com o lado oposto [478]. Achados semelhantes para sem maior conforto foram encontrados em um estudo usando Nasopore em um lado da fossa nasal e gaze do outro [479].
Um curativo de gelatina chamado Cutanplast foi estudado por Cho e cols., randomizando 100 pacientes com CENS conforme o lado da fossa nasal [480]. Tanto o controle Merocel quanto o Cutanplast foram eficazes em evitar sangramentos no pós-operatório até o momento de remoção do Merocel onde o sangramento ocorreu. Não houve diferença significativa entre os dois em termos de custo ou cicatrização, mas o Cutanplast foi associado a um menor desconforto do paciente. Um estudo comparando o tamponamento de poliuretano (Nasopore) versus o não tamponamento mostrou benefícios para o tamponamento, com melhora significativa na permeabilidade do COM no lado com material reabsorvível nas 4 semanas após a cirurgia e na semana 12, uma melhora significativa na formação de sinéquias e rinorreia[481].
A impregnação de curativos dissolúveis com corticosteroides foi estudada por Zhao e cols. que randomizaram 64 pacientes com RSCcPN submetidos à CENS bilateral, para receber 4 mL ou 8 mL de furoato de mometasona embebido em Nasopore de um lado da fossa nasal e a mesma quantidade de Nasopore embebido em solução salina normal no lado contralateral [482]. O Nasopore foi posteriormente removido sete ou 14 dias após a cirurgia, resultando assim em quatro comparações de tratamento. Usando as pontuações POSE e Lund-Kennedy para avaliar os resultados, eles descobriram que deixar 8 ml de Nasopore embebido em esteroides por duas semanas resultou no melhor resultado com diferenças significativas sustentadas em três meses no pós-operatório. Da mesma forma, Xu e cols. usaram Nasopore embebido em triancinolona em 80 RSCcPN submetidos a CENS bilateral (466). Neste estudo, os pacientes foram randomizados por tratamento, não por lado da fossa nasal, mas foram acompanhados pelo mesmo intervalo no pós-operatório. Eles utilizaram os mesmos escores endoscópicos, mas também incluíram o SNOT-20 e o Sniffin 'Sticks como medidas de resultado e encontraram melhorias significativas em todos, exceto os escores do SNOT-20, ao comparar o grupo de curativos com triancinolona ao grupo de controle com solução salina. Outro estudo para comparar Nasopore embebido em triancinolona também encontrou diferenças significativas nas pontuações endoscópicas após seis meses em comparação com o curativo embebido em solução salina, embora com uma amostra de apenas 19 pacientes [465]. O estudo mais recente publicado numa revisa brasileira (BJORL) usou Nasopore embebido com betametasona ou ciprofloxacina e comparado com uma Nasopore embebido em soro fisiológico; o grupo esteroide teve a melhor aparência de 90 dias em relação à redução do edema da mucosa (p = 0,007) [483]. Esses estudos dão credibilidade ao uso de impregnação com esteroides em curativos nasais no final da CENS. Em um estudo recente de Bing e cols., 31 pacientes com RSC foram randomizados para receber esponja de gelatina (controle) ou a aplicação tópica de matriz dérmica acelular com esponja de gelatina em cada cavidade nasal na cirurgia. Os escores de Lund-Kennedy no grupo da matriz dérmica acelular diminuíram significativamente em comparação com o grupo controle em 8 vs. 2 semanas (p <0,05) e o tempo de epitelização em oito semanas [484].
Os curativos absorvíveis de alginato de cálcio foram comparados com gaze revestida de quitina em uma coorte de 40 pacientes com RSC submetidos à CENS, constatando que o curativo absorvível estava associado a sintomas pós-operatórios menores, melhora da QV e dor reduzida, embora não houvesse grupo de controle [485]. O alginato de cálcio foi comparado com carboximetilcelulose (CMC) em 27 pacientes com RSC submetidos à CENS. Após a cirurgia, uma narina foi tamponada com alginato de cálcio e a outra com CMC. Em contraste em relação à Okushi, não foram encontradas diferenças significativas nos escores da EVA para a dor pós-operatória, desconforto por rinorréia ou dor durante a remoção do empacotamento entre os dois lados. No entanto, a severidade da adesão e os escores de edema em quatro semanas foram significativamente mais baixos com a embalagem de alginato de cálcio [486].

6.2.1.12.2 Espaçadores e curativos não absorvíveis

Existe uma grande variedade de materiais disponíveis comercialmente, embora CENS es espaçadores possam ser criados a baixo custo usando tampões nasais simples e luvas cirúrgicas; um estudo que analisou o impacto na cicatrização comparando um tampão com um tampão sem a cobertura de uma luva no dedo (randomizado ao lado da fossa nasal) mostrou apenas um benefício para o primeiro em termos de conforto do paciente [487]. As evidências para o uso de espaçadores são limitadas pela qualidade dos estudos existentes; uma metanálise que analisou os resultados pós-operatórios mostrou apenas uma tendência à redução da formação de sinéquias, mas novamente, os 18 estudos incluírem uma heterogeneidade significativa [488]. Outro ECR de Baguley e cols. incluiu 42 pacientes submetidos à CENS por RSC que foram randomizados para ter uma placa de silicone colocada no meato médio de um lado da fossa nasal, mas não do outro na conclusão da cirurgia. As talas foram removidas duas semanas no pós-operatório e os escores dos sintomas foram registrados para cada lado da fossa nasal até 12 semanas após a cirurgia e as cavidades etmoides foram classificadas nas visitas de seis e 12 semanas, juntamente com a avaliação das siné-

quias. As placas de silicone de meato reduziram as sinéquias, mas aumentaram a obstrução e o desconforto nas fases iniciais. Seu uso não alterou significativamente os escores de sintomas ou cavidades etmoides após 12 semanas [489].

Um estudo semelhante realizado por Chan em 36 pacientes também investigou o efeito de um stent de silicone no meato médio unilateral por até 24 semanas. A lateralização da concha média foi observada em 13 lados sem stent vs. um lado com stent. Houve uma redução significativa nas sinéquias nas semanas 2 e 8 (p <0,001) e crostas (p <0,01) no lado do stent em comparação com o controle, mas pouca diferença aos seis meses, inclusive nos sintomas. Neste estudo, o stent foi bem tolerado [490].

Uma metanálise comparando curativos absorvíveis e não absorvíveis não encontrou grandes diferenças em termos de sintomas após a cirurgia [491]. Uma metanálise subsequente também não mostrou diferença, possivelmente devido à questão da heterogeneidade, embora houvesse tendências de redução das sinéquias em pacientes que receberam curativos absorvíveis [492]. No entanto, um único ECR favoreceu a melhoria das sinéquias naqueles com curativos absorvíveis, em comparação apenas com as irrigações salinas [493]. A metanálise mais recente disponível mostrou maior convicção em seus achados (grau de recomendação entre colchetes) [494].

Redução do sangramento pós-operatório: não há diferença ao comparar o tamponamento absorvível com o não tamponamento (A), mas um pouco mais eficaz que o não absorvível (C).

Redução nas sinéquias pós-operatórias: o tamponamento absorvível foi mais eficaz que o não absorvível (B) e o não tamponamento (C); o tampão não absorvível também foi mais eficaz do que nenhum (A).

Redução do conforto pós-operatório: O tampão absorvível é mais confortável em comparação com o não absorvível (A) ou sem tampão (B).

Uma opinião interessante no debate sobre o tamponamento foi publicada por Stern-Shavit e cols. que conduziram uma revisão sistemática de todos os ensaios clínicos randomizados comparando o tamponamento com o não tamponamento na CENS e geraram um modelo de análise de decisão que indicava que o tampão no meato médio não é vantajoso para os pacientes submetidos à CENS, embora os materiais de tamponamento absorvíveis tenham um efeito menos adverso na qualidade de vida útil que os materiais não absorvíveis [495].

No entanto, todas as metanálises concluíram que estudos mais bem projetados são necessários para obter desfechos mais conclusivas no futuro. Discussões adicionais sobre a função dos tampões e espaçadores na prevenção de sinéquias podem ser encontradas abaixo na seção 6.2.1.22.

6.2.1.13 Função do sistema de orientação por imagem, navegação por computador e cirurgia robótica

6.2.1.13.1 Sistema de orientação por imagem(SOI), navegação por computador e realidade aumentada

O uso do **SOI** para a CENS tem aumentado gradualmente e nos EUA tem sido apoiado pelas diretrizes da AAONHS para a CENS e pelo Posicionamento do Consenso Internacional em Alergia e Rinologia para Rinossinusite em 2016 [496] [401, 497].

Os exemplos que eles listam conforme apropriado para o SOI incluem:

- Cirurgia nasosinusal revisional.
- Anatomia nasossinusal distorcida pelo desenvolvimento, de origem pós-operatória ou traumática.
- Polipose nasossinusal extensa.
- Doença envolvendo os seios frontal, etmoidal posterior e esfenoidal.
- Doença adjacente à base do crânio, órbita, nervo óptico ou artéria carótida.
- Rinoliquorréia ou condições em que há um defeito na base do crânio.
- Neoplasias nasossinusais benignas e malignas.

Em termos de avaliação da função da cirurgia guiada por imagem (CGI) ou cirurgia nasossinusal assistida por computador (CNAC), os principais problemas a serem abordados são:

- Sua função na redução das taxas de complicações
- Sua função na melhoria dos resultados clínicos
- Seu valor em treinamento
- Sua relação custo-benefício

6.2.1.13.1.1 Taxas de complicações na CGI

Uma revisão sistemática de Smith e cols. em 2007, identificaram cinco estudos para inclusão, mas tiraram conclusões limitadas, sugerindo meramente que os estudos que precisavam ser realizados para determinar a segurança não eram eticamente possíveis [498]. Tabee e cols. compararam as taxas de complicações de um único centro antes e após a introdução da CGI [499]. A série incluiu 179 casos não CGI e 60 casos CGI. Nenhuma diferença estatisticamente significante foi observada na incidência de complicações intra e pós-operatórias importantes (ambos 5-6%). A principal diferença notável foi a maior incidência de vazamento intraoperatório de líquido cefalorraquidiano no grupo não-CGI (0% vs. 2,2%). Um estudo de coorte retrospectivo dos EUA entre 2005-8 analisou 78.944 casos primários de CENS e 4151 casos de revisão em bancos de dados de seguros da Flórida e Califórnia e constatou maior risco de complicações graves naqueles que fizeram cirurgia envolvendo o seio frontal ou CGI [500]. É provável que seus achados reflitam a seleção dos casos, incluindo fatores como extensão da doença, fatores anatômicos e possivelmente excesso de confiança cirúrgica. Masterson e cols. relataram uma série de oito anos de CENS usanda CGI e incluíram 110 pacientes com RSC [501]. Seus resultados mostraram que quatro pacientes tiveram uma complicação maior (3%) e três casos foram abandonados devido a sangramento excessivo durante a cirurgia. Masterson e cols. usaram o CGI em uma série de casos de 250 pacientes com RSC / RSFA submetidos à CENS e relataram uma taxa de complicações maior de 1,2%, com apenas dois casos exigindo revisão durante o período de estudo de quatro anos [502].

Considerando as medidas de tempo operatório e perda de sangue, Fried e cols. compararam casos com (n = 97) e sem (n = 63) CGI durante a CENS [503]. A desvantagem deste estudo foi que os grupos diferiram em composição, com o grupo CGI tendo 74% dos pacientes com RSCcPN em comparação com 40% no grupo não CGI. O grupo CGI teve uma perda sanguínea média de 134ml e um tempo médio de procedimento de 154 minutos em comparação com 94ml e 133 minutos no grupo não-CGI. No entanto, o grupo não-CGI teve sete complicações principais e uma complicação menor em comparação com uma e três, respectivamente, no grupo CGI; e três operações de revisão em três meses

em comparação com uma. Portanto, neste estudo, a maior carga de doença provavelmente contribuiu para maiores tempos de operação e maior perda de sangue no grupo CGI, mas, mesmo assim, eles apresentaram menores taxas de complicações.
Dalgorf e cols. realizou uma revisão sistemática e metanálise mais recente em 2013 [504]. Dos 55 estudos incluídos, 14 eram coortes comparativas de casos de CGI e não-CGI usados para a metanálise. Em contraste com alguns dos estudos acima e com as metanálises anteriores [505], eles descobriram que complicações maiores e totais eram mais comuns no grupo não-CGI (RR principal = 0,48; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,280. 82; P = 0,007), (RR total = 0,66; IC 95%, 0,47-0,94; P = 0,02). Observando especificamente as complicações orbitárias, intracranianas e hemorrágicas separadamente, os gráficos de Forest também favoreceram o CGI, mas os RRs não foram estatisticamente significativos. Finalmente, eles consideraram a conclusão da operação, mas novamente a CGI não mostrou nenhuma vantagem significativa. Por outro lado, outra revisão sistemática foi publicada no mesmo ano, com achados opostos [506], constatando que o uso de CGI não diminuiu as complicações cirúrgicas nem melhorou os resultados cirúrgicos. No entanto, suas recomendações são baseadas em apenas seis estudos com limitações na metodologia. Curiosamente, apesar disso, dentro do artigo, os autores declaram uma preponderância de benefício sobre danos e sugerem que o CGI ajuda a reduzir complicações.

6.2.1.13.1.2 Resultados clínicos da cirurgia de CGI

Com relação aos resultados de qualidade de vida usanda CGI, Javer e cols. utilizaram o RSOM-31 para comparar casos de CGI e não-CGI [507]. Melhorias estatisticamente significativas entre o pré e o pós-operatório foram observadas nos dois grupos considerados como um todo, mas quando os dois grupos foram comparados, o grupo CGI mostrou uma melhora geral maior na qualidade de vida (p <0,001). Tabee e cols. não encontraram diferença com o CGI nos escores do SNOT-22 no estudo de centro único, com escores médios pós-operatórios de 23,6 e 23,4 nos grupos CGI e não CGI, respectivamente [499].
Tabee e cols. também compararam e revisaram as taxas de um único centro antes e após a introdução da CGI e não encontraram diferenças significativas nas taxas de revisão (7%) [499]. Um estudo anterior do mesmo centro em 2003 relatou uma taxa de revisão de 8% para a CENS ao usar o CGI, mas sem um grupo comparador, isso simplesmente endossa a taxa de 7% relatada no estudo mais recente [508]. Masterson e cols. relataram que 11 pacientes necessitaram de cirurgia revisional (10%) em sua série mencionada [501] e Farhadi e cols. relataram taxas de revisão de 11,11% e 7,1% para casos de RSCcPN e RSCsPN s após CENS com CGI em uma série de 62 pacientes em cinco anos, mas novamente sem grupo comparador [509].

Uma das principais vantagens da cirurgia guiada por imagem é o aprimoramento da curva de aprendizagem no treinamento da CENS

6.2.1.13.1.3. Valor de treinamento para CGI

Um pequeno número de estudos abordou o valor da CGI em relação ao treinamento. Theodoraki e cols. relataram em oito cirurgiões estagiários que realizaram 32 casos de CENS e a influência da CGI nos níveis de estresse [510]. Os casos foram randomizados conforme lado da fossa nasal, de modo que cada paciente teve um lado de foi operado com e outro sem CGI. Os cirurgiões estagiários foram monitorados durante todo o processo em busca de vários parâmetros, incluindo variabilidade da frequência cardíaca, frequência respiratória e EMG do m.mastigador. O estresse foi identificado como um aumento da frequência cardíaca e uma diminuição da variabilidade da frequência cardíaca. Eles mostraram que os níveis de estresse eram mais altos na comparação entre o antes e o depois da CENS, mas que o uso da CGI não alterou significativamente isso, exceto nos cirurgiões em treinamento que já haviam realizado mais de 30 procedimentos de CENS e que já tinham uma carga mental de trabalho ligeiramente reduzida ao usar a navegação (não quantificada estatisticamente). Em uma outra publicação, com base no mesmo conjunto de cirurgiões em treinamento e procedimentos, os autores relataram com que frequência o estagiário usava a ponteira de navegação e então mudou depois sua técnica durante o lado da CGI da CENS [511]. Eles mostraram que os procedimentos duraram em média 16 minutos a mais com a navegação, mas que em apenas 10 a 13% dos casos alteraram a estratégia cirúrgica após o uso da ponteira. O questionário preenchido pelos participantes revelou uma disposição significativamente maior de correr riscos ao usar a CGI. Nenhum cirurgião em treinamento queixou-se de habilidades cirúrgicas diminuídas ao usar o sistema de navegação. Pelo contrário, quase todos os cirurgiões relataram uma melhor compreensão anatômica com as informações adicionais da orientação por imagem.
A realidade aumentada está começando a se tornar disponível para os rinologistas, com trabalhos preliminares sugerindo que a precisão dessa abordagem seja submilimétrica [512, 513]. Os sistemas iniciais disponíveis incluem recursos como metas planejadas pelo cirurgião no pré-operatório e "anti-alvos", como estruturas-chave para evitar e ajudar a prevenir complicações [514]. Os sistemas futuros provavelmente permitirão sobreposições da anatomia crítica nas imagens endoscópicas ao vivo [515]. Certamente, uma das principais vantagens desses novos desenvolvimentos será o treinamento para aprimorar a curva de aprendizagem na CENS [513].

6.2.1.13.1.4 Relação custo-benefício de CGI

Masterson e cols. consideraram o custo da prestação de um serviço CGI e estimaram que durante o período de estudo de oito anos foi de aproximadamente 110.000 a 120.000 libras (501). No entanto, a sugestão de que o CGI reduziria os custos gerais em aproximadamente £ 70.000 quando comparada ao não-CGI foi baseada em 19 pacientes com RSCsPN em um modelo de custo militar, portanto a provável generalização é baixa. A avaliação das diretrizes do ICOR foi de que os benefícios da CGI superam o risco e potencialmente superam os custos [401]. Estudos adicionais para determinar qualquer custo-benefício específico do uso de CGI durante a CENS precisam ser realizados.

6.2.1.13.2 CENS assistida por robô

A cirurgia robótica na CENS ainda não encontrou seu lugar, principalmente devido às limitações no tamanho da instrumentação, mas o desenvolvimento está em andamento [516-523]. Certamente, não está na fase atual da cirurgia robótica trans-oral, esta cada vez mais usada para cânceres orofaríngeos [524]. Uma aplicação

considerada é para um robô segurar o endoscópio, liberando o cirurgião para realizar a CENS com as duas mãos [525, 526]. Além disso, ainda há estudos relatados sobre o uso de CENS assistida por robô para o tratamento da RSC.

6.2.1.14 Procedimentos de consultório

Dado os custos relacionados a um ambiente de centro cirúrgico comparado a um consultório tem havido uma moda crescente de realizar mais procedimentos fora do ambiente convencional, incluindo polipectomia, colocação de implantes e sinuplastia com balão. A tecnologia do balão presta-se bem a esse objetivo, pois evita o corte tissular`` e, portanto, reduz a provável hemorragia associada. A função da sinuplastia com balão é discutida em detalhes acima, mas com respeito específico ao ambiente ambulatorial, esta seção considera as principais vantagens e desvantagens das técnicas que podem ser utilizadas. O referido estudo RESOLVE propôs implantes em seios paranasais com esteroides para o tratamento em consultório da polipose nasossinusal recorrente [119, 120], no entanto, os pacientes selecionados já haviam falhado após um procedimento primário. A colocação do dispositivo LYR-210 também é discutida acima na seção 6.1.12.3.
Levy e cols. relataram em dois estudos que analisaram pacientes submetidos à sinuplastia com balão como parte da CENS na clínica em comparação com a sala de cirurgia, mostraram que os resultados foram melhores quando realizados no centro cirúrgico [527]. Deve-se notar que esses pacientes pareciam ter doença leve a moderada com base em um LMS médio de 8 no estudo Achar. Kilty e cols. publicaram recentemente seus dados do estudo EPIC, mostrando que, com uma boa seleção de pacientes, uma polipectomia anestésica local usando o POLYPVAC poderia alcançar bons resultados na qualidade de vida [528].

6.2.1.15 Intervenções pós-operatórias, p.e. debridamento

6.2.1.15 1. Debridamento pós-operatório

Uma recente revisão da Cochrane considerou a função do debridamento pós-operatório no tratamento de pacientes pós-operatórios após a CENS [529]. Foram incluídos quatro estudos incorporando 152 participantes e uma duração de acompanhamento entre três e 12 meses. Dois estudos foram realizados comparando uma intervenção diferente em cada fossa nasal dos mesmos pacientes. Como não houve cegamento dos pacientes, o risco de viés era alto e, com apenas um estudo considerando os escores da QV para RSC, a inferência é limitada. No entanto, apenas um estudo mostrou escores SNOT-22 inferiores, mas não estatisticamente significativos, aos seis meses no grupo de debridamento. Outros estudos utilizando escores EVA não mostraram diferenças significativas no escore total de sintomas. Todos os quatro estudos avaliaram a aparência endoscópica pós-operatória das cavidades nasossinusais usando o escore de Lund-Kennedy. Os estudos de "split-nose" (em que um lado é tratado diferentemente do outro) revelaram escores endoscópicos melhores, mas não estatisticamente significativos, no grupo de debridamento, mas um foco mais próximo no escore de formação de sinéquia constatou que isso era significativamente menor nos pacientes debridados e o número necessário para tratar era de cinco pacientes por pelo menos um paciente para evitar uma sinéquia. No geral, não é possível comentar sobre o impacto que isso tem a longo prazo sem estudos adicionais. Uma revisão sistemática anterior teve conclusões semelhantes com a adição de que os pacientes submetidos ao debridamento pareciam sofrer mais dor pós-operatória [530], o que também foi confirmado por Varsak em 2016 [531].

6.2.1.15 2. Irrigações salinas

Rudmik e cols [532] realizaram uma revisão sistemática da literatura e identificaram seis ensaios clínicos randomizados que avaliaram os efeitos da irrigação salina no pós-operatório; estudos sugerem melhores resultados baseados em sintomas e endoscópicos, com baixo risco de dano e, portanto, recomendam-nos, começar 24-48 horas após a cirurgia. Isso também foi apoiado por um estudo mais recente, focando-se no seio maxilar, no qual aqueles que usam 1000 ml de solução salina com sistema de irrigação, duas vezes por semana nas duas primeiras semanas, uma vez por semana nas duas próximas semanas e duas vezes no último mês tiveram cicatrização significativamente melhor do que aqueles que não usavam irrigação [533]. Uma metanálise mais recente encontrou apenas três ensaios considerados elegíveis para inclusão, mas, no entanto, relatou que a irrigação nasal usando solução salina normal e várias soluções foi eficaz na redução dos escores de sintomas e escores endoscópicos para RSC após a CENS [534].

6.2.1.15.3 Medicações intranasais

Dada a natureza da RSC como uma condição crônica, o tratamento de manutenção é mais frequente do que não uma característica essencial do tratamento em andamento. No entanto, a evidência que apoia qualquer regime específico é variável. Um estudo analisando 60 pacientes com DREA, randomizados para receber soro fisiológico, budesonida e soro fisiológico separadamente, ou budesonida e soro fisiológico juntos, não mostrou benefícios óbvios em nenhum dos braços; no entanto, o tamanho da amostra deste estudo parecia pequeno demais para mostrar o benefício suficiente [83]. Fandino e cols. publicaram uma revisão sistemática e metanálise para examinar a função do CIN na RSCcPN [535]. Onze estudos, incluindo 10 ECRs e um estudo de coorte prospectivo, mostraram um benefício significativo nos escores de sintomas e nos pólipos até um ano no pós-operatório, com uma redução significativa nas chances de recorrência dos pólipos. Três estudos na análise também coletaram dados dos níveis de hormônios adrenocorticotrópicos pós-intervenção, sem elevações no pós-operatório. As irrigações de Budesonida tornaram-se uma escolha popular para os rinologistas que tratam a RSCcPN no pós-operatórios, mas agora há um crescente corpo de evidências para apoiar seu uso [81, 88, 536-538]. Snidvongs e cols. [88] estudaram o uso de budesonida 1mg ou betametasona 1mg, administrados diariamente em um frasco de 240mL para as cavidades nasosinusais, em uma coorte de 111 pacientes. Após um período médio de acompanhamento de 56 semanas, os escores basais e pós-tratamento do SNOT - 22 e da endoscopia revelaram melhorias significativas (todos, p <0,001). Aqueles com tecido de alta eosinofilia tiveram uma melhora significativamente maior nos escores de sintomas e endoscopia do que aqueles sem. Esses achados foram confirmados por um estudo mais recente da mesma equipe, mostrando que o grupo de irrigação nasal com corticosteroide (usando mometasona) apresentou melhora mais acentuada no bloqueio nasal (p = 0,029) e no LMS (p = 0,031); e menor inflamação endoscopica aos 12 meses (p = 0,018) (67). Um

ano após a cirurgia, os escores de sintomas foram mais baixos no grupo de irrigação com corticosteroides.
Um estudo da Tailândia considerou o uso de dexpantenol por via tópica [171]. O dexpantenol é um análogo alcoólico do ácido D-pantotênico e atua como precursor da coenzima A necessária para a acetilação e, portanto, pode aumentar o efeito da acetilcolina; é usado tipicamente como agente dermatológico. Cinquenta pacientes inscritos foram randomizados para receber dexpantenol ou spray nasal de solução salina fisiológica 0,9% por via intranasal quatro vezes ao dia durante seis semanas no pós-operatório. No geral, não houve diferenças significativas nos sintomas entre os dois grupos, com rinorréia supostamente melhor, mas a perda olfatória maior no grupo de dexpantenol. A alegação principal foi a melhora no tempo de depuração mucociliar, no entanto, é cada vez mais reconhecido que este teste tem pouca influência nos sintomas do paciente.

6.2.1.15.4 Antibióticos no pós-operatório

Até o momento, não há evidências para o uso de antibióticos no pós-operatório. Em um estudo que randomizou pacientes pós-ESS para amoxicilina-clavulanato ou nenhum tratamento, não foram observadas diferenças nos escores de sintomas e endoscópicos entre os dois grupos após a CENS [539]. Além disso, não foram observadas diferenças nas taxas de cultura bacteriana e na sensibilidade ao fármaco amoxicilina-clavulanato. Um estudo cego prospectivo comparou a eficácia incluindo 187 pacientes chineses com RSC e randomizado-os para receber spray nasal de propionato de fluticasona (200 microgramas) ou claritromicina (250 mg uma vez ao dia) por três meses após a CENS [540]. Os pacientes foram acompanhados até um ano após a randomização e os resultados incluíram gravidade dos sintomas (EVA) e achados endoscópicos. Ambos os grupos observaram reduções nas pontuações totais e individuais dos sintomas e pontuações endoscópicas totais e individuais.
Não houve diferença significativa entre os grupos, mesmo quando estratificados para RSCsPN e RSCcPN eosinofílico e não eosinofílico. Nenhum dos grupos mostrou preponderância para uso de medicamentos de resgate. O desenho do estudo é incomum na comparação de um CIN contra um antibiótico, em vez de um CIN ser incluído nos dois braços para ver o efeito aditivo da terapia com macrólideos a longo prazo após a CENS.
Embora uma metanálise em 2012 tenha sido incapaz de demonstrar uma redução estatisticamente significativa nas infecções, escores de sintomas ou escores endoscópicos para apoiar o uso rotineiro de antibióticos profiláticos no pós-operatório após CENS, houve preocupação sobre a possibilidade de choque tóxico quando os tampões foram deixados nas fossas nasais no pós-operatório [541]. No entanto, uma metanálise foi realizada em 2017 para examinar esta questão [542]. Seis estudos, com um total de 990 pacientes submetidos à CENS ou septoplastia, preencheram os critérios de inclusão e não houve relatos de síndrome do choque tóxico. A aplicação de antibióticos tópicos foi considerada em um estudo prospectivo randomizado e multicêntrico, incluindo 321 pacientes com RSC submetidos à CENS que receberam uma semana de antibióticos orais e uma "esponja" bioabsorvível no meato médio (MM) embebida com solução salina (grupo controle) ou sem antibióticos orais e a colocação de uma "esponja" bioabsorvível no meato médio em bacitracina (grupo de estudo). A taxa de infecção pós-operatória de três semanas não foi significativamente diferente entre os grupos estudo e controle: 5,4% versus 3,8% e não houve diferença significativa nas granulações no MM, sinéquias, lateralização da concha média ou retenção de esponja. No entanto, nenhum grupo controle de nenhum antibiótico foi incluído e o uso de antibióticos de qualquer forma é questionável [543].

6.2.1.15.5 Esteroides sistêmicos no pós-operatório

Um estudo randomizado não demonstrou impacto dos esteroides sistêmicos no pós-operatório na pontuação dos sintomas, mas encontrou melhorias na aparência endoscópica nas duas semanas pós-operatórias [381]. Os riscos dos esteroides sistêmicos devem ser considerados na CENS e benefício a curto prazo.

6.2.1.16. Como medimos o sucesso versus o fracasso?

Relatos retrospectivos precoces de CENS, ainda na infância, relatam apenas "sucesso", como considerado pelo cirurgião em operação, sem qualquer tentativa de definir como isso foi medido. A necessidade de cirurgia de revisão foi frequentemente usada para definir falha. À medida que a avaliação dos resultados evoluía, o foco passou a relatar a melhoria dos sintomas[544] e, em seguida, a utilizar medidas validadas de resultados classificadas pelo paciente [545]. (Ver também o capítulo 3.1) A Auditoria da cirurgia Nasossinusal do Reino Unido foi um dos primeiros grandes estudos prospectivos de coorte multicêntricos a usar o PROMS para medir a eficácia da cirurgia. Este estudo relatou uma grande melhoria estatisticamente significativa na qualidade de vida específica da doença, mantida por um período de cinco anos [546]. Uma publicação recente mostrou que na CENS a melhora é durável por mais de 10 anos em pacientes disponíveis para acompanhamento a longo prazo [547]. Uma revisão sistemática dos resultados em 40 coortes únicas mostrou uma melhora média de 24,4 pontos [548]. Poucos estudos compararam especificamente os resultados de RSCcPN e RSCsPN, com diferentes efeitos relatados. No entanto, a meta-nálise realizada por Soler e cols. não encontrou impacto; somente os escores de sintomas pré-operatórios e o status da asma foram significativamente associados à melhora da QVRS (com estudos com escores pré-operatórios mais altos no SNOT-22 e maior prevalência de asma relatando melhora mais acentuada após a CENS). No entanto, olhar para um população ignora as chances de sucesso no nível de cada paciente. Para entender melhor um resultado "sucesso", geralmente é aplicado o conceito de " mínima diferença clinicamente significativa" (MDCS), que é a menor mudança nas pontuações dos desfechos avaliados pelo paciente que um paciente pode perceber como uma mudança real. Isso foi calculado para vários PROMS diferentes; para o SNOT-22 são 8,9 pontos [549]. A aplicação disso à série de coortes sugere que apenas 65% a 75% dos pacientes conseguem um desfecho bem-sucedido na cirurgia. O escore pré-operatório inicial do SNOT-22 é o melhor preditor para alcançar melhora na QVRS maior que a MDCS[84, 391]; é necessário um limiar de linha de base de 20 pontos no SNOT-22 para ter uma chance superior a 50% de atingir a MDCS.
Uma limitação da MDCS é que ela é calculada a partir de estatísticas definidas para a população (usando o tamanho do efeito de Cohen ou comparando classificações globais de melhoria versus nenhuma mudança para significar alterações nos escores

dos sintomas), enquanto pacientes individuais podem ter valores diferentes. Perguntas aos pacientes apenas sobre satisfação ou melhora no pós-operatório não permite que as medidas de linha de base sejam usadas para mitigar o efeito placebo da intervenção. Isso provavelmente explica, em parte, por que a satisfação pós-operatória dos pacientes é maior do que as taxas reportadas através do MCID [550]. Além disso, os pacientes também podem priorizar a melhora dos sintomas individuais acima da qualidade de vida geral. A melhora na obstrução nasal foi classificada como o sintoma mais importante em 93% dos pacientes com RSC, com alteração do olfato em segundo lugar, com menores taxas de importância atribuídas a todos os outros sintomas em um estudo que avaliou a relação entre a satisfação do paciente e as alterações nos escores gerais dos sintomas juntamente com sintomas individuais. Descobriram que a satisfação foi melhor correlacionada com a magnitude da mudança nos escores dos sintomas e a melhoria obtida nos sintomas mais importantes do que alcançar o MCID [550]. Um estudo independente também constatou que em pacientes com melhora sub-MCID nos escores do SNOT-22, a melhora no subdomínio nasal também foi associada ao relato de melhora geral nos sintomas da RSC [551].

Uma revisão sistemática de Chester e cols. considerados desfechos específicos dos sintomas após a CENS [552]. Um total de 2070 pacientes com RCS foram estudados em média 13,9 meses após a CENS. Todos os sintomas demonstraram melhora em comparação com seus respectivos escores de gravidade pré-operatórios, com uma total magnitude do efeito (ES)de 1,19 (intervalo de confiança de 95%, 0,96 a 1,41; I (2) = 81,7%) usando o modelo de efeitos aleatórios. A obstrução nasal (ES, 1,73) melhorou mais, com dor facial (ES, 1,13) e secreção pós-nasal (ES, 1,19) demonstrando melhorias moderadas. Hiposmia (ES, 0,97) e dor de cabeça (ES, 0,98) melhoraram menos. Uma revisão sistemática recente, observando especificamente os resultados olfativos, incluiu 31 estudos e mostrou melhora significativa em pacientes com RSC mista (aqueles com e sem pólipos) por meio de escalas analógicas visuais (-0,83, p = 0,001), item de paladar / olfato alterado no SNOT-22 (-1,32, p <0,001), Teste de identificação de cheiros de 40 itens (3,49, p = 0,0010) e identificação no Sniffin 'Sticks (0,34, p = 0,03). Quando separados, pacientes com pólipo e pacientes asm áticos experimentaram os mais altos níveis de melhora olfatória.

A necessidade de cirurgiarevisional não deve necessariamente ser considerada uma falha no tratamento no cenário de doença crônica. No entanto, é importante que os pacientes sejam informados da chance de uma cirurgia revisional subsequente. Estudos de coorte prospectivos relatam taxas de cirurgia de revisão de 11% em três anos [393], 19% em cinco anos [546] e 17% em 10 anos [547]. Pacientes com RSCcPN relatam taxas mais altas de cirurgia de revisão (11%, 21% e 25% em três, cinco e 10 anos, respectivamente) que RSCsPN (10% e 15% em três e cinco anos, respectivamente). Estudo de base populacional, utilizando prontuários eletrônicos de saúde, com taxas de cirurgia revisional de longo prazo de 15,9%, com seguimento médio de 9,7 anos, mostrou que sexo feminino, maior idade na primeira cirurgia, presença de pólipos nasais, asma e alergia comórbidas e histórico familiar todos os RSC estão associados a um risco maior de exigir revisão cirúrgica (553). As taxas de revisão no RSCcPN foram de 29,9% em comparação com 9,8% no RSCsPN. Loftus e cols. realizaram uma revisão sistemática observando as taxas de cirurgia de revisão em 45 estudos e 34220 pacientes com RSCcPN (554). Houve uma taxa de revisão média de 16,2% com uma média ponderada do seguimento de 89 meses. Foram relatadas taxas aumentadas de rinossinusite fúngica alérgica (28,7%), DREA (27,2%), asma (22,6% 0 e polipectomia prévia (26%). Um estudo recentemente publicado com acompanhamento endoscópico por mais de 12 anos após a cirurgia constatou que 78,9% dos pacientes com RSCcPN tinham recorrência endoscópica da doença e 36,8% foram submetidos a cirurgia de revisão [555].

6.2.1.17 Quais são os resultados da cirurgia endoscópica dos seios paranasais?

Um grande conjunto de evidências de estudos de coorte não randomizados demonstrou melhorias de QV clinicamente significativas para os pacientes após a CENS. Em 2009, foram relatados resultados a longo prazo em 3128 pacientes submetidos à cirurgia para RSC da Auditoria Nacional Comparativa de Cirurgia para Polipose Nasal e Rinossinusite crônica em terras inglesas e no País de Gales [393]. Verificou-se que o escore médio do SNOT22 melhorou significativamente e clinicamente a partir de um valor basal pré-operatório de 40,9 para um valor 28,2 no pós-operatório, com melhora mais acentuada encontrada em pacientes com RSCcPN em comparação com RSCsPN, embora em ambos os subgrupos o efeito tenha sido grande. Melhorias na QV foram mantidas até cinco anos após a cirurgia [546]. Em 2010, Smith e colegas [556] publicaram um estudo de coorte multi-institucional de 302 pacientes com RSC de três centros médicos, seguidos por uma tempo média de 17,4 meses após a CENS. Estudos prospectivos e multi-institucionais subsequentes demonstraram que os pacientes que optaram por realizar a CENS experimentaram melhorias clinicamente significativas na QV, diminuição da utilização de antibióticos orais e corticosteroides sistêmicos, menos dias perdidos de trabalho / escola [557] e uma redução na despesa com cuidados a saúde e exames de imagem relacionados à rinossinusites [558, 559]. Uma revisão sistemática realizada em 2005 [560] identificou 45 estudos que relataram sintomas ou alterações na qualidade de vida após a CENS, com 44 dos 45 estudos sendo nível 4 ou 5 de evidência. Embora a heterogeneidade no desenho do estudo e nas medidas de resultado não permitiram a metanálise, todos os estudos relataram melhora significativa em pelo menos uma medida de desfecho. Uma revisão sistemática e metanálise de estudos de coorte usando o SNOT-22 para avaliar os resultados após a cirurgia nasosinusal incluíram 40 coortes únicas de pacientes publicadas de 2008 a 2016 [548]. Todos os estudos mostraram uma mudança estatisticamente significativa nos escores médios do SNOT- 22 entre os momentos basais e pós-operatórios (p <0,001), variando de 12,7 a 44,8, com um seguimento médio de 10,6 meses. A consolidação da mudança no SNOT-22 médio em todos os estudos foi de 24,4 (IC 95%: 22,0-26,8). A magnitude da mudança é bastante variável entre as coortes e parecia ser influenciada por vários fatores, incluindo o escore basal do SNOT-22, prevalência de asma e tempo de seguimento (Figura 1).

Existem poucos estudos comparativos que permitem comparação direta entre tratamento médico e cirúrgico. Ragab e cols. (32) randomizaram noventa pacientes com RSC, com e sem PN, foram igualmente randomizados para terapia medicamentosa ou cirúrgica. Tanto o tratamento medicamentoso quanto o cirúrgico da RSCsNP melhoraram significativamente quase todos os parâmetros subjetivos e objetivos da RSC mensurados

(p <0,01), sem diferença significativa entre os grupos médico e cirúrgico após 12 meses da randomização (p> 0,05), com exceção do volume nasal total nos grupos com RSC (p <0,01) e na RSC sem polipose (p <0,01), nos quais o tratamento cirúrgico demonstrou alterações maiores. Todos os pacientes receberam seis semanas de Dexarhinaspray antes do recrutamento e os pacientes que não eram mais sintomáticos foram excluídos, embora não houvesse limiar para os sintomas em andamento. Uma limitação deste estudo é que os pacientes receberam apenas um curso relativamente curto de corticosteroides intranasais seis semanas antes da cirurgia, o que não reflete a prática atual da cirurgia sendo utilizada após a falha da terapia médica "máxima".

Blomquist e cols. também compararam o tratamento médico e médico-cirúrgico da RSCcPN em 32 pacientes, mas utilizando TC de cavidades paranasais. Eles foram randomizados para cirurgia endoscópica unilateral do seio após pré-tratamento com prednisolona oral por 10 dias e budesonida nasal bilateralmente por um mês. No pós-operatório, eles receberam esteroides nasais (budesonida) bilateralmente por um ano. Eles foram avaliados com endoscopia nasal, escores de sintomas e limiares olfativos e seguidos por 12 meses. A TC de cavidades paranasais foi realizada antes e um ano após a operação. Isso mostrou uma melhora significativa no lado operado nas pontuações totais do LM na TC e nos escores do COM e seio maxilar, mas não houve diferenças significativas no lado não operado. Da mesma forma, o olfato foi menos aprimorado no lado não operado [561]. Vários estudos compararam os resultados em pacientes com RSC refratária que optaram por se submeter à cirurgia, em comparação com aqueles que optaram por não realizar a cirurgia e continuaram com a terapia médica [557, 562]. Os pacientes que elegeram o tratamento cirúrgico relataram melhora mais importante do que os pacientes tratados com medicamentos nos instrumentos de QVRS: RSDI e CSS. Além disso, os pacientes cirúrgicos relataram menos uso de antibióticos orais e esteroides orais e menos dias perdidos de trabalho e / ou escola, mantidos por até 12 meses de acompanhamento. Um subconjunto de pacientes que inicialmente optou pela terapia medicamentosa passou para a coorte cirúrgica, e os resultados nesse grupo cruzado espelharam os da coorte cirúrgica em geral. Um estudo prospectivo subsequente avaliou pacientes com RSC refratária que receberam terapia medicamentosa enquanto aguardavam cirurgia [563]. Nesse período, os escores do SNOT-22 se deterioraram da média de 57,6 a 66,1. Após a CENS, os escores do SNOT-22 melhoraram da média de 66,1 para 16,0 com acompanhamento médio de 15 meses. Os pacientes também experimentaram melhorias nos escores de endoscopia e uma redução nos dias de trabalho perdidos e na utilização de medicamentos após a CENS. Patel e cols. realizaram uma metanálise em 2017 que demonstrou que a CENS resultou em maiores escores de QoL e endoscopia nasal do que a terapia medicamentosa e que os pacientes submetidos à cirurgia experimentaram uma mais importante melhoria na sensação de ser útil, olfação e custo-efetividade após a CENS (564). Uma revisão sistemática, concentrando-se apenas na olfação por Kohli e cols., considerou 31 estudos e concluiu que a CENS melhora quase todas as medidas subjetivas e objetivas de olfação na RSC. Pacientes com RSCcPN ou disfunção olfativa pré-operatório melhoram mais [565]. Isso pode ser antecipado até um ano no pós-operatório [566].

Um estudo desenvolvido para analisar especificamente as mudanças na dor após CENS registrou 252 pacientes [567]. Entre os incluídos, 42% não apresentavam dor no pré-operatório. Os pacientes foram acompanhados aos seis e 12 meses. Nos pacientes sem dor pré-operatória, nenhum desenvolveu nova dor no pós-operatório. Entre os 146 pacientes com dor no pré-operatório, 56% não apresentaram dor, sintomas residuais ou sequelas adicionais, 29% relataram melhora acentuada da dor ou desconforto, 6% apresentaram o mesmo grau de dor ou desconforto de antes, 2% relataram pior dor ou desconforto e 7% relataram nova dor ou desconforto. Uma metanálise, que analisou a resposta dos sintomas à CENS, descobriu que a depressão está associada a piores escores de qualidade de vida no pré e pós-operatório, mas que a maioria dos principais sintomas da RSC melhora em uma intensidade semelhante [568]. A magnitude do efeito foi em média de 1,19 (intervalo de confiança de 95%, 0,96-1,41; I (2) = 82%), com magnitude do efeito de sintomas específicos como: dor de cabeça 0,98, hiposmia 0,97 e obstrução nasal 1,73. Verificou-se que a fadiga e a dor corporal eram mais graves do que os valores normativos da população em geral, mas também melhoraram após a CENS (magnitude do efeito 0,5 DP). Chester e cols. realizaram uma metanálise de 28 estudos, considerando especificamente a fadiga, que mostrou uma melhora substancial após a ESS, com base em comparações pré e pós-operatórias. Uma análise de subgrupo de 11 estudos que relataram resultados pelos escores do domínio de vitalidade do SF-36 demonstrou um efeito combinado de magnitude moderada [569]. Como até 75% dos pacientes com RSC sofrem de distúrbios do sono, Sukato e cols. realizaram uma metanálise de sete artigos, considerando a melhora do sono após a CENS [570]. Houve alta heterogeneidade nos estudos (I^2 = 95% -99%), mas a qualidade do sono, medida pelas pesquisas da Epworth Sleepiness Scale e do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, apresentou uma melhora substancial após a cirurgia para RSC, com uma melhora menor observada no Índice de Apneia e Hipopneia. A realização futura de melhores estudos foi recomendada.

O efeito da CENS no trato respiratório inferior foi considerado em vários estudos. Uma metanálise em 2013 identificou 22 estudos envolvendo 891 pacientes. Os pacientes relataram um melhor controle geral da asma em 76,1% (IC 95%, 71,9% -80,3%) dos casos. A frequência de ataques de asma diminuiu em 84,8% (IC95%, 76,6% -93,0%) dos pacientes e o número de hospitalizações diminuiu em 64,4% (IC95%, 53,3% -75,6%). O uso diminuído de corticosteroides orais foi observado em 72,8% (95% CI, 67,5% -78,1%); uso de corticosteroide inalatório diminuiu em 28,5%(IC95%, 22,6% -34,5%) o uso de broncodilatadores diminuiu em 36,3% (IC95%, 28,9% a 43,7%) dos pacientes. A melhora média no volume expiratório forçado previsto no primeiro segundo (VEF1) foi de 1,62%, mas não foi estatisticamente significante (p = 0,877). A CENS geral em pacientes com asma concomitante pode antecipar melhora clínica [571].

6.2.1.18 Como administramos as expectativas dos pacientes? (veja também o capítulo 9)

As expectativas dos pacientes precisam ser consideradas com relação aos resultados da cirurgia, risco de complicações, recuperação perioperatória e retorno às atividades normais, e prováveis benefícios da cirurgia e necessidade de tratamento contínuo.

Uma pesquisa sobre as preocupações dos pacientes antes da CENS

constatou que os pacientes em geral tinham um baixo nível de preocupação antes da cirurgia, com o risco de cirurgia de revisão e o tempo de espera sendo os fatores mais importantes [572]. As taxas de revisão são discutidas acima em 6.1.17. Os pacientes devem ser informados da probabilidade de sucesso com base nos estudos populacionais acima, na gravidade dos sintomas pré-operatórios e nos sintomas mais importantes. Muitos fatos diferentes foram propostos para prever resultados; alguns fatores foram associados a uma melhora média maior após a ESS, como o subtipo RSCcPN, enquanto outros foram associados a uma melhora média menor no pós-operatório, como obesidade e ansiedade comórbidas [573].

Ainda é provável que a maioria dos pacientes alcance melhorias clinicamente significativas, independentemente dos fatores demográficos associados. O melhor preditor de resultados cirúrgicos em relação às melhorias na QVRS é o ônus pré-operatório da doença para o paciente. Um estudo de coorte prospectivo de 2.263 pacientes constatou que a melhora nos escores do SNOT-22 após a CENS e a proporção de pacientes que alcançaram uma melhora de pelo menos um MDCS aumentaram com maior gravidade da doença inicial [84]. Apenas os pacientes com uma pontuação basal do SNOT-22 superior a 21 a 30 tiveram uma alteração média maior ou equivalente ao MDCS, enquanto os pacientes com um escore maior ou igual a 31 tiveram uma chance maior que 70% de alcançar um MDCS. No entanto, pacientes com escores basais mais graves permanecem mais sintomáticos após a cirurgia, apesar de uma melhora maior no SNOT-22.

É provável que, com o tempo, biomarcadores e melhor endotipagem permitam uma previsão mais precisa do risco de doença recorrente. Análises de cluster e multivariadas mostraram que os pacientes com RSCcPN dominante eosinofílico têm o nível mais alto de recorrência de pólipos [574, 575]. Um estudo descobriu que um valor de corte de 27% de eosinófilos teciduais previa recorrência com sensibilidade de 96,7% e 92,5% [575] e uma contagem absoluta de 55 eosinófilos por recorrência prevista em campo de alta potência com sensibilidade de 87,4% e especificidade de 97,1% [576].

Deve ficar claro para os pacientes que o objetivo da cirurgia é melhorar o controle da doença, e será necessária medicação pós-operatória. Estudos demonstraram taxas mais baixas de revisão com o uso contínuo de sprays intranasais de corticosteroides [92] e maiores benefícios da irrigação com corticosteroides em relação aos sprays isoladamente em relação aos escores de endoscopia [67]. A cura geralmente é um objetivo irreal, exceto no cenário de obstrução nasosinusal isolada. Os pacientes devem ser avisados de que sua carga de sintomas provavelmente será reduzida, mas muitos não alcançarão pontuações pós-operatórias comparáveis à população normal.

6.2.1.19 Recuperação pós-operatória - dor, retorno à atividade normal

Parece óbvio que, quanto menos extensa a cirurgia, mais rápida é a recuperação. Byun e Lee encontraram uma duração de cura para a uncinectomia parcial de 1,77 ± 0,59 semanas, enquanto a uncinectomia total levou 2,42 ± 0,79 semanas (p = 0,034) [419]. A cirurgia nasosinusal geralmente envolvia mais do que apenas uma uncinectomia, e a diferença entre esses dois grupos é talvez inesperada. Em um estudo randomizado, Wu e cols. estudaram um protocolo de cuidados perioperatórios para recuperação aprimorada após a cirurgia (ESS) em 102 pacientes com RSCcPN [577], incluindo a administração de AINEs antes e após a cirurgia, além de opioides de ação curta e anestesia local tópica para o grupo de recuperação aprimorada, que relataram significativamente melhores pontuações pós-operatórias medidas com o Medical Outcomes Study Sleep Scale e o Kolcaba Comfort Scale Questionnaire. As taxas de incidência de náusea / vômito, hemorragia, aspiração e quedas não foram aumentados no grupo ERAS em comparação com as do grupo controle. Kemppainen e cols. estudaram o efeito da ingestão de acetaminofeno / paracetamol na recuperação de 78 pacientes após a CENS em um estudo randomizado [578]. Solicitou-se ao grupo "programado" (n = 38) que tomasse dois comprimidos de liberação controlada de paracetamol / acetaminofeno 665 mg, três vezes ao dia, durante os primeiros cinco dias de pós-operatório, enquanto o grupo controle (n = 40) os tomou apenas quando necessário. A maioria dos pacientes foi submetida a um procedimento CENS limitado. O retorno às atividades diárias normais ocorreu após 8,8 (DP 4,8) dias no grupo "programado" versus 10,3 (DP 7,0) dias no grupo "conforme necessário" (diferença média 1,5; IC95% da diferença - 1,3 a 4,2; p = 0,29). A média de pior dor foi 3,4 (2,9) no grupo programado, em comparação com 5,2 (3,0) no grupo "conforme necessário" em uma escala de 11 pontos (diferença média 1,7; IC95% da diferença 0,4-5,2; p = 0,019).

Tyler e cols. compararam a eficácia do acetaminofeno intravenoso perioperatório com o placebo na melhora da dor pós-operatória precoce após a CENS em um ECR em 62 pacientes. Embora na primeira hora do pós-operatório a escala EVA tenha favorecido o grupo ativo, às 12 e 24 horas os escores médios de dor foram menores no grupo placebo. Os autores concluíram que, considerando os altos custos e os resultados inconclusivos, a administração de IVAPAR não poderia ser recomendada para o controle da redução da dor perioperatória após a CENS [579].

Dadas as crescentes preocupações com o uso excessivo e dependência de opioides, vários estudos recentes avaliaram a necessidade de analgesia opioide no pós-operatório. Em um estudo retrospectivo de uma única instituição, Raikundalia e cols. avaliaram o uso de opioides na primeira consulta pós-operatória em 136 pacientes submetidos a CENS. A regressão logística multinomial com o método de seleção de variáveis stepwise backward revelou que a septoplastia simultânea e a idade jovem aumentaram as chances de uso de opioides. O número de seios abertos e a presença de sinusotomias frontais e maxilares prolongadas não foram associados ao aumento do uso de opioides. Pacientes submetidos a CENS bilateral tiveram maior consumo de opioides do que aqueles submetidos a CENS unilateral [580]. Locketz e cols. pesquisaram 219 pacientes submetidos à cirurgia CENS em cinco centros diferentes [581]. O consumo de opioide apresentou correlação positiva com o pós-operatório, mas não foi encontrada associação com o procedimento realizado. A maioria dos pacientes tomou menos de cinco comprimidos à base de opioides nos três primeiros dias de pós-operatório; 23% não exigiram nenhum. Certamente, se os opioides são prescritos na alta, apenas um pequeno número deve ser dado.

Szczygielski e colaboradores compararam o curativo sinusao de Stammberger (SSD) com o sinu-knit dissolúvel (DSK) (n = 26 lados) com a embalagem nasal de rotina no dedo de luvas de látex (RNP) (n = 23 lados) para dor, entre outras questões [582]. O nível médio de dor no SSD foi de 0,85 (faixa de 0 a 3) e no DSK 2,1 (faixa de 0 a 5), enquanto no RNP foi de 5,6 (faixa de 2 a 9).

Akbari e cols. compararam as fossas nasais em que 35 pacientes submetidos à CENS por RSC foram alocados aleatoriamente para receber um espaçador Merocel coberto em um lado da fossa nasal; o outro lado recebeu um espaçador descoberto [487]. Não houve diferença significativa na avaliação histopatológica da inflamação da mucosa, mas uma diferença significativa no desconforto experimentado pelos pacientes na remoção dos espaçadores após uma semana, favoreceu os espaçadores cobertos por luvas de borracha.

Estudos sugerem que o uso de curativos absorvíveis reduzirá a dor e o desconforto associados à cirurgia nasosinusal.

A comparação de Merocel, por um lado, e Nasopore, por outro, em 30 pacientes com RSC moderada a grave, encontrou resultados comparáveis em relação à facilidade de acondicionamento nasal e controle do sangramento pós-operatório [583]. A endoscopia nasal pós-operatória sequencial revelou que o Nasopore é mais gentil com a mucosa, com menor incidência de sinéquias, infecção e edema, com melhor biocompatibilidade e segurança. Os questionários de sintomas dos pacientes mostraram uma diferença significativa a favor do Nasopore, pois não era necessário remover a o tampão. Além disso, em um estudo separado, o Nasopore foi capaz de reduzir significativamente a obstrução nasal nos primeiros 10 dias após a cirurgia (p <0,005), com melhora significativa da dor de cabeça e pressão na testa na primeira consulta de acompanhamento, bem como a dor nasal na primeira e na segunda visita (p <0,005) [487, 582-585].

Shinkwin e cols. compararam *"Surgicel Nu-knit"* (um material hemostático) com fita de gaze de Vasolene e compressas Merocel, em 60 pacientes submetidos a cirurgia nasal bilateral (CENSou turbinectomia inferior). O Surgicel Nu-knit causou significativamente menos desconforto e menos sangramento após a remoção da gaze Vasolene ou Merocel (p <0,01, respectivamente). Comparado às esponjas Merocel, o Surgicel Nu-knit causou significativamente menos desconforto na remoção (p <0,01). O sangramento após a remoção também foi significativamente menor comparado aos outros pacotes [586].

As embalagens de espuma de poliuretano embebidas em lidocaína em comparação com a espuma embebida em solução salina reduziram significativamente a dor pós-operatória sem alterações sérias nos sinais vitais durante o período pós-operatório imediato após a CENS em um ECR em 63 pacientes [587]. Haytoglu e cols. relataram o uso de tamponamento embebido em diferentes agentes anestésicos no manejo da dor após a CENS em 150 pacientes com RSCcPN e RSCsPN, usando 2% de lidocaína, 0,25% de bupivacaína, 0,2% de ropivacaína, 2% de prilocaína e 0,9% de NaCl como controle. Todos os acetaminofenos recebidos (250m g / 5 ml) foram usados em 10–15 mg / kg por dose (quatro vezes ao dia). No grupo salino, 93% dos pacientes necessitaram de analgésico adicional, enquanto no grupo bupivacaína, o uso adicional de analgésico foi 20% menor que os outros grupos [588]. Da mesma forma, as compressas de esponja de PVA embebidas em levobupivacaína e após a CENS demonstraram ser um método eficaz, fácil e rápido para controlar a dor pós-operatória [589].

Também foi demonstrado que o tamponamento absorvível embebida em fentanil (Nasopore ou Merocel) reduziu significativamente a dor aguda pós-operatória após a CENS e a septoplastia sem efeitos adversos graves [590]. A embalagem absorvível embebida com fentanyl (Nasopore ou Merocel) também tem demonstrado que reduziu significativamente a dor aguda pós-operatória após CENS e septoplastias sem graves efeitos adversos[590].

Uma revisão sistemática do uso do bloqueio do gânglio esfenopalatino com anestésico local para diminuir a dor pós-operatória após cirurgia endoscópica dos seios paranasais (ESS) é controversa, principalmente porque o procedimento geralmente está associado apenas à dor leve no pós-operatório [591]. Oito artigos foram incluídos para análise e mostraram que sangramento intraoperatório, dor pós-operatória, náusea e vômito e recuperação da sedação no grupo de tratamento foram significativamente reduzidos em comparação com o grupo controle sem efeitos adversos notáveis (p <0,02). A abordagem transnasal também teve melhores resultados do que a via transoral.

6.2.1.20 Complicações da cirurgia - aguda e crônica

Complicações agudas/perioperatórias

O advento da instrumentação elétrica traz consigo o aumento do potencial de lesões relacionadas ao microdebridador [592, 593]. No entanto, o microdebridador não é a única fonte de complicações intraoperatórias e, como mencionado acima, uma inspeção minuciosa e familiarização com as tomografias pré-operatórias e da tomografia computadorizada dos pacientes é essencial para evitar complicações [594]. As principais áreas para possíveis armadilhas incluem:

- Artérias etmoidais anteriores - em uma minoria de casos, a artéria etmoidal anterior pode estar dentro de um "mesentério" ósseo abaixo da base do crânio, onde está em maior risco de lesão por instrumentos de dissecção/cortantes, principalmente na presença de célula etmoide supraorbital.
- Células esfenoetmoidais posteriores aeradas (Onodi) - maior risco de lesão do nervo óptico durante etmoidectomia / esfenoidotomia; CENS as variantes anatômicas são mais comuns em alguns grupos étnicos, por exemplo, no Sudeste Asiático [595, 596].
- Deiscência da lâmina papirácea pode ser identificada nas sequências tomográficas coronal e axial - isso pode ser causado pela expansão por pólipos nos etmoides ou por trauma facial anterior, mas na cirurgia primária não ocorrerá qualquer intervenção prévia.
- Hipoplasia do seio maxilar - resulta na possibilidade da lâmina ficar mais medial na fossa nasal do que na parede maxilar; assim, um cirurgião pode romper a lâmina acreditando estar entrando nos etmoides anteriores
- Células etmoides infraorbitais (Haller) - melhor visualizadas em planos coronais de TC; pode afetar a entrada no seio maxilar e no infundíbulo etmoide
- Defeitos na base do crânio - novamente na cirurgia primária, isso seria considerado apenas se houvesse trauma ou neurocirurgia anterior, nos casos em que uma expansão maciça por doença descontrolada do pólipo corroeu as margens ósseas ou se houvesse uma deiscência congênita, por exemplo, meningocele
- Deiscência da artéria carótida interna - pode ser encontrada nos seios esfenoides (e, em alguns casos, nas células esfenoetmoidais) e torna a artéria vulnerável a lesões durante a

Tabela 6.2.1.1. Sistema de classificação para complicações da CEN^{S} [599])

Grau	Complicação	Frequência
Grau I: complicação menor (tratamento intraoperatório, sem danos persistentes)	Sangramento difuso ou arterial <1.000 ml Lesão da lâmina papirácea Enfisema e equimose periorbital Infecção intranasal e de tecido mole	3.1%
Grau II: complicação maior (tratamento intraoperatório ou revisão, sem danos persistentes)	Sangramento difuso ou arterial >1.000 ml Sangramento que requer cauterização/clipagem seletivo da artéria esfenopalatina ou artéria etmoidal anterior Sangramento que requer revisão Vazamento de LCR Lesão do ducto lacrimal	0.9%
Grau III: complicação grave (alto risco de déficit persistente)	Meningite com ou sem vazamento comprovado Hemorragia intracerebral Abscesso intracerebral Déficit neurológico temporário ou persistente Hemorragia retro-orbital Lesão do nervo óptico Lesão de músculo orbital com diplopia Qualquer redução da visão e cegueira Lesão da artéria carótida interna Síndrome do choque tóxico Sepse Morte	0.04%

cirurgia. Em 2014, uma análise de coorte retrospectiva de dois bancos de dados de seguros estaduais americanos foi realizada de 2005 a 2008 (500). Isso resultou em dados de 78.944 casos primários de CENS, onde foram identificadas 288 complicações principais (0,36%, IC 95% 0,32% -0,40%). A taxa de complicações maiores foi de 0,36% nos casos primários (n = 288). Os fatores de riscos para as principais complicações identificadas em sua análise multivariada incluem idade> 40 anos, cirurgia do seio frontal e uso de orientação por imagem. A taxa de complicações maiores após a revisão da CENS (0,46%) foi semelhante aos casos primários. As complicações da base do crânio foram definidas como Fistula liquórica ou lesão dural em 180 dias ou meningite bacteriana em 30 dias após a CENS. As complicações orbitárias foram definidas como diplopia, estrabismo paralítico, lesão do nervo óptico, epífora, hemorragia orbital ou cegueira / distúrbio visual dentro de 30 dias após a CENS.

Além disso, um paciente era considerado como tendo uma complicação orbital se uma pessoa tivesse cantotomia / cantoplasta, cirurgia de estrabismo ou descompressão orbital no mesmo período. As complicações hemorrágicas foram contadas se um diagnóstico de lesão da artéria carótida interna, epistaxe que requer transfusão ou um procedimento para controlar a hemorragia ocorresse dentro de 30 dias após a cirurgia. Deve-se ter cautela na interpretação desses resultados, pois no tempo estudado, o uso da orientação por imagem seria relativamente incomum e resultados podem representar uma curva de aprendizagem em relação à técnica. Outro estudo baseado em um banco de dados de seguros dos EUA também foi publicado no mesmo ano por Benninger e cols. (597). Isso relatou eventos adversos em 388 pacientes de 9105 pacientes, como segue: hemorragia 0,24%, vazamento de líquido cefalorraquidiano 0,14% e complicações orbitais 0,58%); 6,28% dos pacientes fizeram cirurgia de revisão.

Um estudo retrospectivo da prática de um cirurgião ao longo de um período de 25 anos analisou 3.402 pacientes com RSC e encontrou um total de 105 pacientes que sofreram complicações com uma taxa geral de complicações de 3%: hemorragia 1,2%, complicações orbitais 0,9% e fístulas liquóricas 0,6% [598]. Nesta série, os fatores de risco identificados foram idade, cirurgia de revisão, RSCcPN, variação anatômica, doença extensa, saúde geral, medicamentos e instrumentação elétrica. O uso de navegação por imagem ou experiência cirúrgica não limitou a ocorrência de complicações.

Outro grande estudo de um departamento analisou dados de 2.596 pacientes com RSA ou RSC submetidos à CENS entre 2000 e 2005. Eles relataram complicações menores (sangramento menor, perfuração da lâmina papirácea) em 3,1% e complicações graves, como hemorragia grave e fístulas liquóricas em 0,9% com apenas uma complicação grave da meningite (0,04%) [599]. No Reino Unido, a Nasossinusal Audit, realizada em 2001, coletou dados de 3128 pacientes submetidos à CENS para RSC e relatou as seguintes taxas de complicações: sangramento excessivo em 5% dos pacientes durante a operação e em 1% dos pacientes após a operação, complicações intraorbitais em 0,2% e fístulas liquóricas em 0,06% [600]. Uma série menor ao longo de um período de quatro anos incluiu 250 pacientes com RSC/RSFA submetidos à CENS e cinco complicações foram relatadas: dois pacientes sofreram epistaxe significativa, um paciente submetido a microlaringoscopia simultânea sofreu pneumocefalia, não houve complicações orbitárias e duas complicações gerais (ataque isquêmico transitório e embolia pulmonar) [502].

O estudo de Siedek e cols. Antes mencionado, propôs um sistema de classificação para complicações da CENS [599]:

Complicações de grau I

Rotura da lâmina papirácea e lesão de gordura orbital

Felizmente, as lesões oftálmicas graves de CENS são raras, mas o reconhecimento inicial e seu tratamento é fundamental para evitar qualquer sequela permanente [601-603].O local mais comum da lesão orbital durante a CENS é a parede orbital medial [604] durante a etmoidectomia ou mesmo antrostomia maxilar (aberrante) ou uncinectomia. Os proponentes da abordagem retrógrada à uncinectomia apoiariam a noção de que isso evita a penetração na órbita, pois o alvo para remoção é retirado da órbita.

Epistaxe

A hemorragia pós-operatória é tipicamente relatada como ocorrendo com uma frequência de 2-4% [605], com uma série de casos relatando 22 de 290 pacientes com epistaxe pós-operatória sendo admitidos no hospital como consequência [597]; a admissão com ou sem tamponamento parece ser um critério para definir epistaxe pós-operatória significativa, embora a maioria das publicações relevantes não especifique isso. Um estudo acima mencionado que especificou isso definiu a importância do sangramento dentro de duas semanas no pós-operatório como segue : 0 = sem sangramento, 1 = sangramento nasal que parou com uma gaze embebida em uma mistura de epinefrina 1: 1000 e lidocaína a 1% aplicada intranasalmente por cinco minutos, 2 = sangramento contínuo que não pôde ser controlado com uma gaze temporária e exigindo tamponamento [606]. Este estudo encontrou uma pontuação média de 1,11 no lado do curativo Merocel e 0,13 no lado do curativo Merogel que foi estatisticamente significante (p = 0,001).

A irrigação com soro fisiológico quente durante a cirurgia é um potencial terapêutico mais diferente do campo cirúrgico e pode modificar a perda de sangue durante a cirurgia. Gan e cols. randomizaram 62 pacientes com RSC para receber irrigação com solução salina quente (HSI) a 49°C ou solução salina à temperatura ambiente (18°C), 20 mL a cada 10 minutos, durante a CENS [607]. Os escores de Boezaart foram apenas significativamente melhores para o HSI se a cirurgia durou mais de duas horas, mas reduziram significativamente a perda de sangue por minuto em todos os casos em que o HSI foi usado em comparação com o soro fisiológico à temperatura ambiente. Portanto, a inferência para a prática é que o HSI pode ter uma função em casos complexos com duração superior a duas horas e pode ser outra opção terapêutica a ser considerada pelos cirurgiões de sinusite, especialmente se outros adjuvantes do tratamento forem contraindicados.

Dois ensaios clínicos randomizados quase idênticos consideraram a injeção do canal pterigopalatino com anestésico local (xilocaína 1 ou 2%) e adrenalina (1: 100.000 ou 1: 80.000) [608, 609]. A solução mais fraca (Valdes) não produziu diminuição do sangramento no campo cirúrgico intraoperatório, perda de sangue ou duração da cirurgia, enquanto no outro houve uma redução significativa na perda de sangue.

Um ECR para examinar o uso de um selante de fibrina em 494 pacientes submetidos à cirurgia endonasal mostrou uma taxa de sangramento pós-operatória significativamente menor quando usado [610, 611]. Os pacientes foram randomizados para receber selante de fibrina ou tamponamento nasal e foram posteriormente definidos como recebendo uma das três intervenções: septoplastia, CENS ou CENS e septoplastia; todos os grupos receberam cirurgia das conchas. A hemorragia pós-operatória ocorreu em 22,9-25% dos pacientes com tamponamento nasal, enquanto 3,12-4,65% nos grupos selantes de fibrina sofreram apenas hemorragia tardia. Não foram relatadas reações alérgicas ao selante.

Complicações de grau II Lesão nasolacrimal

Pensa-se que a lesão do ducto lacrimal é relativamente comum na CENS, mas raramente causa sequelas clínicas [612]. O óstio natural do seio maxilar geralmente fica diretamente posterior ao ducto nasolacrimal e a relação pode ser observada em cortes axiais de tomografia computadorizada no pré-operatório. O uso de endoscópios angulares ajudará o cirurgião a evitar lesões desnecessárias após a remoção do processo uncinado.

Fístulas liquóricas

Além dos relatórios acima mencionados de fístulas liquóricas na CENS em grandes coortes, evidências recentes de um estudo interessante sugeriram que fístulas liquóricas ocultas podem ser tão numerosos quanto 13% dos casos [613]. Este estudo em particular coletou amostras de 57 pacientes após a CENS para realizar um teste de hidrogel 6 beta2-transferrina e onde amostras positivas para o LCR foram detectadas com rinorreia contínua, reanálise após mais de um ano foi realizada, mas eles descobriram que o curso clínico era mais frequente sem intercorrências.

Complicações de grau III Lesão no reto medial

Essas complicações geralmente ocorrem quando a lâmina papirácea é rompida e o microdebridador está sendo usado [593, 614]. Se o aparecimento de gordura orbital não for reconhecido rapidamente, pode ocorrer rapidamente um dano no reto medial [615]. As lesões variam da contusão simples à transecção completa do reto medial, com e sem aprisionamento [603]. A menos que sejam vistas prontamente pela oftalmologia, CENS as lesões podem ser muito difíceis de corrigir e levar à incapacidade da diplopia e do estrabismo [602, 616]. As injeções de botox A foram propostas em um estudo para tratar o estrabismo devido a lesão no reto medial [617].

Hemorragia retrobulbar

O sangramento orbital geralmente ocorre devido a danos arteriais, como a artéria etmoidal anterior, ou sangramento venoso que pode ocorrer com a retirada da gordura periorbital [601]. A consequência desse sangramento na órbita é um rápido aumento da pressão intraocular, levando à isquemia do nervo óptico e, se não for resolvido, danos irreversíveis, causando cegueira [593].

Lesão direta do nervo óptico

É provável que lesões no nervo óptico ocorram na presença de uma célula esfenoetmoidal, onde o nervo óptico pode ficar deiscente; no entanto, o nervo também pode estar próximo à lâmina na parte traseira do etmoide posterior [602].

Danos à artéria carótida interna

A lesão da artéria carótida interna (ACI) é uma complicação reconhecida e temida da CENS, que pode resultar em acidente vascular cerebral, paralisia do nervo craniano e morte. Uma revisão sistemática de Chin e cols. em 2016, encontraram 25 artigos relatando 50 casos. A maioria ocorreu durante procedimentos de base do crânio (34 casos), com 16 associados à RSC. O segmento de ACI mais acometido foi o cavernoso (34 casos), seguido pelo oftalmológico (três casos). As lesões ocorreram mais comumente à esquerda (1,3: 1). A orientação da imagem estereotática foi relatada em dois casos. A hemostasia inicial foi alcançada com tamponamento em 35 casos, uso endoscópico do clipe em quatro casos, coagulação bipolar com a intenção de selar o defeito em três casos e coagulação bipolar com a intenção de sacrificar a ACI em um caso. Angiografia intervencionista intra ou pós-operatória imediata foi relatada em 27 casos [618].

Uma das estratégias mais bem-sucedidas para lidar com as conseqüências imediatas dos danos da ACI, com base em um modelo de ovelhas, é a aplicação de um adesivo muscular macerado[619]. Recomenda-se imagens subseqüentes para excluir um pseudoaneurisma.

Complicação crônica

Sinéquia

A formação de sinéquias após a CENS é comum com relatos com frequência entre 4 e 35% [450, 620]. Um caso retrospectivo recente parece considerar isso especificamente, constatando que 38 de 200 casos de CENS (19%) apresentavam formação de sinéquias com septoplastia concomitante, considerada o principal fator de risco para isso [621]. Alguns ensaios analisaram a função dos tampões absorvíveis e não absorvíveis na prevenção de sinéquias. Verim e cols. em 2013 compararam o Nasopore ao Merocel (padrão) em 56 pacientes com CENS, comparando as fossas nasais e não encontraram diferenças significativas, embora um sorteio tenha sido usado para a randomização do lado da fossa nasal [606]. Em um estudo separado de 66 pacientes com CENS comparando o Merogel com ácido hialurônico versus o curativo Merocel padrão, a porcentagem de sinéquias observadas em 12 semanas foi de apenas 5%, mas 30% no grupo Merocel (p <0,001) [622]. A revisão de 2013 concluiu que os dados de seis ensaios clínicos randomizados não mostraram diferença significativa nas taxas de sinéquia quando espaçadores não absorvíveis foram usados pelo menos 48 horas no pós-operatório e enquanto espaçadores esteroidais podem reduzir sinéquias. Relatórios de dados mais consistentes são necessários para futuras metanálises [623].

As propriedades antiadesivas de um poloxâmero termossensível foram comparadas com Merogel na CENS e apresentaram taxas de antiadesão semelhantes de 92 vs. 89%. Sinéquias, edema e infecção no meato médio não foram significativamente diferentes entre o grupo poloxâmero termossensível e o grupo Merogel em todos os períodos pós-operatórios [624].

Uma revisão sistemática e metanálise de curativos nasais de ácido hialurônico em 2017 incluiu 352 pacientes, mas concluiu que, em comparação aos controles, o ácido hialurônico teve nenhum benefício na redução da formação sinéquias [625]. Embora o hialuronano tenha promovido reepitelização significativamente (OR 3,18, IC 95% 1,33-7,59; p = 0,009) e edema reduzido (OR 0,45, IC 95% 0,23-0,89; p = 0,02) após a CENS, as ORs para sinéquias, crostas e infecção foram 0,45, 1,00 e 0,84, respectivamente. Fong e cols. também realizaram uma metanálise publicada em 2017 considerando 13 (501 pacientes) e também demonstraram uma menor taxa de risco de sinéquias no grupo de intervenção com ácido hialurônico (42 de 283 casos) em comparação ao grupo controle (81 de 282) de 0,52 (Intervalo de confiança de 95% = 0,37-0,72 [626].

Uma análise foi realizada sobre se os curativos de quitosana melhorariam a cicatrização após realização da CENS com Zhou e cols. em 2017 [627]. Quatro ensaios clínicos randomizados envolvendo 268 pacientes foram incluídos na metanálise. No geral, após a ESS, em comparação com a intervenção controle, o curativo de quitosana reduziu significativamente a sinéquia (RR = 0,25; IC95% 0,13-0,49; p <0,0001) e promoveu hemostasia (RR = 1,70; IC95% 1,37-2,11; p <0,00001), mas não mostrou impacto nas granulações, edema das mucosas, crostas e infecções (RRs = 1,18, 0,88, 0,85 e 0,88, respectivamente). Comparado à intervenção controle, o curativo de quitosana pode diminuir significativamente as sinéquias e melhorar a hemostasia, mas não tem efeito sobre granulações, edema da mucosa, crostas e infecções.

O acesso ao meato médio para cuidados e inspeção pós-operatórios pode ser comprometido pela lateralização da concha média e formação de sinéquias nessa área. Bolger [628] recomendou a escarificação do lado medial da concha média e do septo adjacente para alcançar a estabilização da concha média e manter o acesso ao meato médio em 1999. Um ECR mais recente em 120 pacientes usando uma sutura concha média-septo mostrou isso: ser eficaz na prevenção da lateralização [629]. Maharaj e cols. propuseram a incisão relaxante da lamela basal como um meio para alcançar esse objetivo, mas apenas encontraram uma diferença não significativa na olfação como uma vantagem potencial [630].

Formação de mucocele

O tempo de formação de mucocele após a CENS inicial em uma série foi <22 meses, comparado a <10 anos após cirurgia ou trauma nasossinusal externo [631]; no entanto, outra série relatou desenvolvimento de mucocele 15-24 anos após a cirurgia inicial[632]. Obviamente, nem todas as mucoceles são causados por CENS, com séries de casos relatando 25% a 35% com histórico prévio de CENS[633]; outro estudo 36 casos de RSCcPN, em que 92% tinham história prévia de CENS e os três pacientes restantes tinham doença não operada anteriormente [634]; certamente a presença de RSCcPN, independentemente da CENS anterior, parece ser um fator predisponente potencial [633]. A localização do mucocele é de origem tipicamente frontal ou etmoidal [635].

Pontos-chave | Novidades desde o EPOS 2012

- Este é um novo capítulo, expandindo-se sobre a breve seção sobre cirurgia e desfechos associados em 2012. Houve um grande número de estudos prospectivos e grandes conjuntos de dados explorando resultados em séries cirúrgicas. Como resultado, somos mais capazes de prever desfechos, tanto a nível populacional como também para o paciente individual.
- Ainda não podemos explicar totalmente a variação das taxas de intervenção ou definir qual deve ser a extensão ideal da cirurgia. Ainda há necessidade de ensaios randomizados comparando resultados com tratamento médico.

Existem muitas razões pelas quais os pacientes necessitam de cirurgia de revisão. Fenotipagem e endotipagem, sempre que possível, podem facilitar o aconselhamento ao paciente sobre o prognóstico e o resultado esperado da própria cirurgia e ajudar na identificação do tratamento médico pós-operatório que tenha a maior probabilidade de controlar os sintomas do paciente.

6.2.2 Cirurgia endoscópica de revisão

Os objetivos do cirurgião na cirurgia de revisão podem variar bastante. A cirurgia de revisão pode implicar dissecção ou exteriorização mais abrangente dos seios existentes. Pode ser tão simples quanto a remoção de sinéquias, cicatrizes ou correção de con-

chas laterais. Por outro lado, pode ser uma decisão de aplicar técnicas mais extensas, como cirurgia frontal Draf III, maxilectomia medial ou remoção óssea da face esfenoidal. Estudos futuros devem esclarecer qual é o objetivo de qualquer cirurgia de revisão.

6.2.2.1 Considere o tipo de fenótipo/rinossinusite que beneficia ou pode falhar e os motivos que aumentam a chance de revisão

Existem muitas razões pelas quais os pacientes necessitam de cirurgia de revisão. A fenotipagem e endotipagem, sempre que possível, podem facilitar o aconselhamento do paciente em relação ao prognóstico e ao resultado esperado da cirurgia em si e auxiliar na identificação do manejo médico pós-operatório com maior probabilidade de controlar os sintomas do paciente. Eles também podem ajudar na identificação de pessoas com risco de resultados ruins, embora a falha da cirurgia do seio primário seja muitas vezes multifatorial e a cirurgia inadequada seja apenas um aspecto, com a imunidade do hospedeiro e a sinéquia ao tratamento médico igualmente importantes a serem consideradas. Do ponto de vista clínico prático, no grupo do fenótipo RSCsPN, os pacientes com múltiplas cirurgias anteriores ou pus franco e / ou crostas purulentas na cavidade nasal na endoscopia ou no momento da cirurgia tendem a piorar. Vários estudos cegos prospectivos mostraram uma correlação entre *Pseudomonas aeruginosa* produtora de biofilme in vitro e *Staphylococcus aureus*, encontrados em cavidades pós-operatórias e maus resultados com taxas aumentadas de cirurgia de revisão [636, 637]. Tomassen e cols. investigaram citocinas na RSCsPN e descobriram que quatro grupos negativos de IL-5 compunham a maioria dos pacientes com RSCsPN. No entanto, havia também um importante subgrupo de pacientes com RSCsPN com perfil tipo 2 [638].

Um estudo recente em pacientes com RSCsNP, usando escores pré-operatórios do SNOT, revelou quatro grupos. A maior carga de doenças foi encontrada em pacientes com eosinofilia tecidual e asma. Outros subgrupos incluíram aqueles com alta pontuação no domínio rinológico e aqueles com alta pontuação no domínio do sono psicológico, tanto no grupo com carga leve como com carga moderada. Todos os grupos apresentaram melhora seis meses após a cirurgia, mas aqueles com asma e uma alta contagem de eosinófilos nos tecidos apresentaram maiores pontuações no SNOT-22 no pós-operatório [403]. Embora a cirurgia de revisão possa estar relacionada aos mecanismos patológicos da inflamação da mucosa, indicados por sinais clínicos ou biomarcadores, outro motivo pode ser iatrogênico devido à cirurgia inicial inadequada para o endótipo da doença, levando a resultados pós-operatórios abaixo do ideal e sintomas contínuos. Os achados mais comuns em pacientes submetidos à cirurgia de revisão por motivos iatrogênicos são lateralização das conchas médias, sinéquias e formação de cicatrizes no meato médio, processo uncinado completamente ressecado e células etmoides retidas (veja abaixo) [639].

Outro fator importante que contribui para a necessidade de revisão da CENS é o desempenho específico do cirurgião estudado por Rudmik e cols. [640]. Isso pode explicar por que o seio frontal, que é o mais difícil de abordar, é o seio com as maiores taxas de revisão. Eles descobriram que 16% dos cirurgiões seguidos por cinco anos tiveram desempenho abaixo do esperado, indicando uma área potencial para melhoria na qualidade do atendimento. A presença de pólipos nasais, repetidos cursos sistêmicos de corticosteroides, alergia, asma, sexo feminino, história familiar de RSC, idade mais avançada na cirurgia inicial e exposição ocupacional ao pó estiveram associados ao aumento do risco de serem submetidos à revisão da CENS, enquanto a septoplastia simultânea reduziu a taxa de revisão CENS. Também foi demonstrado que o tempo entre as cirurgias de revisão diminui a cada cirurgia de revisão adicional realizada em uma grande população mista de RSC [553]. No RSCcPN, as taxas de revisão CENS devem ser maiores. Em vários estudos, verificou-se que a recorrência de pólipos nasais ocorre mais cedo e com maior frequência [641-644]. Um estudo retrospectivo incluiu 23.542 pacientes com RSC acompanhados por um ano, mostrando que a frequência de CENS de revisão para RSCcPN era de 3,5% vs. 1,6% para RSCsPN (645). Miglani e cols. [646] relataram resultado semelhante em uma revisão retrospectiva de 424 pacientes com RSC com e sem pólipos nasais, encontrando uma frequência geral de 4% para a revisão da CENS, 88% das quais eram necessárias nos pacientes com RSCcPN. De acordo com Chen e cols. [647] a RSCcPN associada à asma também apresenta uma maior taxa de revisão da CENS (25%). Os autores recomendam cirurgia extensiva do seio endoscópica (EESS) ou cirurgia radical do seio para a RSC refratária, uma vez que está associada a melhores resultados comparados a CENS, especificamente quando RSCcPN está presente. A EESS melhorou a olfação e não aumentou a estenose do óstio frontal em comparação com a CENS [425].

Outras comorbidades como DREA e fibrose cística (FC) também aumentam as chances de cirurgia repetida. Em um estudo que incluiu 106 pacientes com FC, a necessidade de cirurgia de revisão foi de 28% nos três anos seguintes à cirurgia [648]. Uma revisão dos fatores de risco para cirurgia nasosinusal recorrente em 81 pacientes com FC descobriu que o mais relevante era uma alta pontuação Lund-Mackay na cirurgia inicial [649]. Da mesma forma, outro estudo retrospectivo em 49 pacientes com FC encontrou o grau de pólipo (0-3) correlacionado com a revisão [650].

Em uma revisão sistemática de Adelman e cols. no manejo de DREA (Tríade de Samter), foram analisados 18 estudos (686 pacientes), dos quais 59,4% haviam sido submetidos a cirurgias anteriores [651]. Isso variou entre uma média de 1,9-5,4 vezes e foi principalmente CENS, mas 14% foram submetidos a um procedimento de Caldwell-Luc.

Pacientes com imunodeficiência e GPA também necessitaram de mais cirurgias de revisão. Outro estudo com 61.339 pacientes (população mista de RSC) acompanhados por cinco anos demonstrou que 4.078 pacientes (6,65%) necessitaram de revisão da CENS. O tempo médio para a cirurgia de revisão foi de 20 meses, com 43% dos pacientes submetidos à cirurgia de revisão durante o primeiro ano. Os pacientes com RSCcPN representaram 9,9% de todos os casos de revisão vs. 7,9% para o RSCsPN, concluindo que os pacientes com pólipos nasais têm aproximadamente duas vezes mais chances de exigir revisão CENS [652] do que aqueles sem PN.

As exposições modificáveis aos fatos de risco associados à recorrência devem ser identificadas e os pacientes devem ser incentivados a interromper sua exposição, se possível. A exposição ocupacional ao pó tem sido associada a taxas mais altas de recorrência de pólipos, ou seja, 48%, das quais 13% precisam de cirurgia de revisão, em comparação com taxas de recorrência de 3% nos pacientes sem exposição e para as quais nenhuma necessitou de reintervenção [46]. O tabagismo é outro fator de risco modificável,

descrito por Wu [653] em uma análise retrospectiva de 490 pacientes com RSCcPN acompanhados por um período de 25 anos submetidos à revisão da CENS por um único cirurgião. Eles relataram um tempo médio para revisão de 4,8 anos, menor pela metade em pacientes que fumavam (2,82 anos). Um dos primeiros estudos que mostraram uma diferença do padrão inflamatório nos RSCcPN recorrentes e não recorrentes foi realizado por Van Zele e cols. [654] Os pacientes com RSCcPN que necessitaram de cirurgia de revisão mostraram uma inflamação predominante do tipo Th2 e maiores concentrações de enterotoxina IgE de IL-5, ECP, IgE e *Staphylococcus* (SE-IgE). A proteína IL-5 no pólipo e a SE-IgE foram ligadas à recorrência após a primeira cirurgia, em contraste com o IFN-γ, que foi associado a doenças não recorrentes. Assim, o tipo de inflamação, especificamente a inflamação Th-2, pode prever se um paciente provavelmente terá recorrência e revisão da CENS. A identificação de padrões inflamatórios na RSCcPN por endotipagem [638] pode, portanto, ser útil na identificação de pacientes que necessitam de cirurgia mais extensa ou adequados para tratamentos específicos com produtos biológicos [655].

6.2.2 2. Quais são os objetivos da revisão?

Tanto na RSCsPN quanto na RSCcPN, o objetivo do cirurgião é criar uma cavidade comum, acessível à terapia local. Pode ser necessário abordar variações anatômicas que obstruam o acesso, remoção de células residuais, cicatrização ou neo-osteogênese, aumento de óstios e remoção de trabéculas óssea, principalmente nos etmoides. A abordagem da concha média por corte parcial mostrou melhores resultados em alguns estudos sem parecer causar efeitos negativos, embora o último tenha sido investigado principalmente na RSCcPN [656, 657].

O objetivo do paciente é experimentar redução dos sintomas, menor necessidade de medicação e melhoria da qualidade de vida e esses geralmente são os principais resultados avaliados pelos cirurgiões em pacientes com RSC. Na RSCcPN, o prolongamento do tempo livre de recorrência ou a prevenção da recorrência são outros objetivos. Existe um consenso bem definido de que a otimização das medidas de resultado relatadas pelo paciente (PROMs) é o objetivo principal do tratamento [654]. Diversas ferramentas são utilizadas para a avaliação de intervenções médicas e cirúrgicas, incluindo o Rhinosinusitis Disability Index (RSDI), 20 and 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20, SNOT-22), Chronic Sinusitis Survey (CSS), Adelaide Disease Severity Score (ADSS), Patient Response Score (PRS), Rhino-sinusitis Symptom Inventory (RSI) and Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM) (consulte a seção 5.3.4.2). Para casos medicamente recalcitrantes, a cirurgia é a maneira mais eficaz de melhorar a QV. Em um estudo de coorte prospectivo de 668 pacientes com RSC (população mista) submetidos a CENS primária com seguimento de 60 meses por Rudmik e cols. [640] falha em obter uma melhoria de mais de uma diferença clinicamente importante mínima ((DCIM); 9 pontos no SNOT-22) três meses após a CENS primária e uma deterioração superior a uma DCIM (> 9 pontos) dos três aos Os períodos de acompanhamento de 12 meses foram associados a um risco aumentado de revisão da CENS.

O objetivo da cirurgia de revisão pode ser diferente para o cirurgião e o paciente. As discrepâncias devem ser discutidas

Um estudo observacional multi-institucional demonstrou uma tendência de melhora nas PROMs pós-operatórias e medidas olfativas em cirurgia completa (Draf IIa, IIb ou III) em comparação com uma abordagem direcionada na RSC [441, 655].

Uma revisão sistemática incluiu 12 estudos contendo dados de 1308 pacientes com RSC (população mista) para avaliar o impacto das PROMs na revisão da CENS. Os autores encontraram melhoras em cinco principais sintomas de obstrução nasal, rinorreia, gotejamento pós-nasal, dor facial e anosmia. Os benefícios persistiram por um período médio de 21,7 meses após a cirurgia de revisão. A revisão descreveu a importância do uso de PROMs para relatar os resultados da cirurgia naso-sinusal primária e de revisão, sendo o teste SNOT-22 o mais utilizado [658].

6.2.2.4 Quando a cirurgia de revisão deve ser realizada?

A cirurgia de revisão é frequentemente vista como o último recurso quando a terapia médica falha. Deve ser considerado quando houver persistência dos sintomas pós-tratamento, juntamente com TC objetiva e evidência endoscópica de espessamento da mucosa ou secreção mucopurulenta, pólipos nasais ou edema da mucosa após pelo menos dois meses de antibióticos direcionados por cultura, coticoide oral e tópico, esteroides e ducha nasal [431, 659]. É importante verificar se o paciente aderiu a terapia médica antes da cirurgia de revisão. Enquanto a recorrência de pólipos nasais sintomáticos no RSCcPN requer cirurgia, a indicação da cirurgia de revisão na RSCsPN não é tão facilmente determinada, especialmente na ausência de obstrução óbvia. Não está claro na literatura se a cirurgia na ausência de formação de mucocele, problemas de drenagem ou células residuais é benéfica na RSCsPN. Faltam estudos investigando o momento da cirurgia de revisão no RSCsPN. No entanto, em uma população mista de RSC, a cirurgia tardia parece não afetar negativamente a melhora pós-operatória [660].

6.2.2.5 Avaliação pré-operatória

Quando os sintomas persistem após a CENS, e o tratamento clínico ideal com antibióticos e esteroides falha, uma endoscopia nasal e uma TC são indicadas na tentativa de confirmar o local e a extensão da inflamação e ajudar no planejamento da cirurgia.

Na cirurgia de revisão, várias funções na tomografia computadorizada são interessantes [639, 661].

Anatomia do seio e achados pós-operatórios

i) Diâmetro ântero-posterior no recesso frontal e tamanho geral dos seios (pneumatização)
ii) Células remanescentes que podem obstruir a drenagem ou bloquear o acesso ao tratamento local (etmoidectomia anterior ou posterior incompleta)
iii) Lateralização da concha média
iv) Processo uncinado residual
iv) Sinéquias ou estenose de seios previamente abertos

É evidente na literatura que a drenagem do seio frontal é a parte mais desafiadora da CENS. Os achados mais comuns são células agger nasi retidas, neo osteogênese no recesso frontal, cicatrização lateral da concha média, células aéreas etmoidais anteriores residuais e células frontais residuais [662].

Doença mucosa remanescente/recorrente, apesar das vias de drenagem patentes

Esse achado indicaria inflamação e/ou infecção contínuas, apesar das vias de drenagem patentes. Embora essa não seja uma situação incomum em um ambiente clínico, não há literatura disponível para aconselhamento sobre um algoritmo de tratamento.

Neo-osteogênese

A neo-osteogênese está positivamente correlacionada com a gravidade da doença e, como tal, é um fator prognóstico ruim e deve fazer parte da avaliação da TC pré-operatória no preparo para a revisão. Um estudo recente concluiu que a presença de P. aeruginosa nos seios é um preditor independente de neo-osteogênese, enquanto S. aureus não. O número de cirurgias anteriores e o escore de Lund-Mackay também estão associados de forma independente com a gravidade da neo-osteogênese [663].

6.2.2.6 Qual deve ser a extensão de uma operação de revisão e quais são os resultados?

É difícil tirar uma conclusão firme da literatura sobre a extensão ideal da cirurgia, pois muitos estudos são retrospectivos, carecem de um grupo controle e não fazem distinção entre RSCcPN e RSCsPN. Além disso, o resultado relatado pelo paciente não depende apenas da cirurgia, mas uma combinação de cirurgia, tratamento médico pós-operatório e fenótipo/ endótipo do paciente. No entanto, publicações de revisão recentes confirmaram que a cirurgia de revisão na RSCcPN e na RSCsPN oferece benefícios tangíveis na maioria dos pacientes, embora a extensão da cirurgia raramente seja abordada. A cirurgia de revisão é igualmente eficaz como cirurgia preliminar para RSCcPN e RSCsPN em instrumentos para avaliar desfechos de QV, em uma coorte de 48 [664]. Por outro lado, um estudo multi-institucional prospectivo em 302 pacientes mostrou que a cirurgia primária tinha aproximadamente duas vezes mais chances de melhorar do que os casos de revisão. Isso pode refletir o grau de gravidade da doença no grupo de revisão composto por uma população mista de RSC [556]. Bhattacharrya abordou a questão dos resultados em uma pequena coorte prospectiva de 21 pacientes adultos submetidos à revisão da CENS [665]. Os dados foram analisados quanto a alterações no escore de sintomas e magnitude de efeito, alterações na medicação e variáveis econômicas e comparados com os de um grupo de controle contemporâneo de pacientes submetidos à CENS primária e pareados por idade, sexo e escore de Lund-Mackay com média de seguimento. até 12,4 meses. Grandes magnitudes de efeito, indicando melhorias significativas nos sintomas, foram observados para obstrução nasal (tamanho do efeito, -1,9), hiposmia (-0,9) e dor de cabeça (-0,6), bem como domínios nasais (-1,1) e total dos sintomas (-0,9; p <0,05 em todos os casos). Estas melhorias nos sintomas clínicos foram estatisticamente semelhantes a melhorias na coorte combinado de pacientes submetidos a CENS primária correspondente.

Uma revisão sistemática foi realizada por Prasad e cols. em 2017 para avaliar o impacto da revisão da CENS nas PROMs [658]. Foram produzidos 12 estudos (1308 pacientes), três utilizaram o Índice de Incapacidade de Rinossinusite e o Estudo de Sinusite Crônica em conjunto; quatro usaram o teste de resultados nasossinusais de 20 itens (SNOT20) [403] e o teste de resultado nasossinusal de 20 itens (SNOT -22) [403]; os cinco restantes usaram o escore de gravidade da doença de Adelaide, o escore de resposta do paciente, o inventário de sintomas de rinossinusite, a medida de resultado de rinossinusite 31 ou a versão chinesa do Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia. Os estudos relataram consistentemente uma melhora nos cinco principais sintomas de obstrução nasal, rinorréia, gotejamento pós-nasal, dor facial e anosmia, embora a melhora na halitose, febre, dor dentária e tosse fosse modesta.

Um estudo em pacientes com RSCsNP comparando diferentes tamanhos da antrostomia ostial maxilar não pôde detectar nenhuma influência disso nos principais sintomas de rinossinusite (obstrução, dor de cabeça e rinorréia) [416]. Outra revisão retrospectiva em pacientes com RSC sugere que a megaantrostomia endoscópica maxilar é benéfica na rinossinusite maxilar recalcitrante, na qual a terapia médica e a antrostomia endoscópica anterior não foram bem-sucedidas. Em uma coorte de 122 pacientes (163 lados) submetidos à megaantrostomia endoscópica maxilar, os resultados foram 72,4% relatando melhora completa ou significativa, 27,6% relatando melhora parcial e 0% relatando piora [666].

Ainda existem evidências conflitantes sobre a ressecção da concha média RCM, mas estudos cadavéricos recentes confirmaram melhores distribuições de medicamentos tópicos após a ressecção parcial e completa das conchas [667, 668]. O adiamento resultante da cirurgia de revisão [647] pode justificar a RCM na na cirurgia primária, especialmente na doença nasosinusal difusa, e evidências em uma população mista de RSC que também podem melhorar os resultados relatados pelos pacientes na cirurgia de revisão [657]. No entanto, se alguém concordar com o conceito da técnica reboot, 'reinicialização', a concha média deve ser mantida, uma vez que raramente desenvolve pólipos e fornece o epitélio para a reepitelização dos seios após a cirurgia[655].

A extensão da cirurgia depende da gravidade da doença e do tipo de inflamação (endótipo). Schalek e cols. [667] sugerem que, nos casos de doença polipóide grave, difusa ou recorrente, melhores resultados podem ser alcançados por abordagens cirúrgicas mais extensas. O conceito de remover completamente a mucosa nasosinusal doente nos etmóides para reduzir a carga de doenças e permitir o desenvolvimento de uma mucosa mais saudável foi proposto por Jankowski em 2006 [669]. Era considerado controverso na época, mas nos últimos anos foi relançado como 'reinicialização' da mucosa. Não apenas a extensão da inflamação observada na TC, mas o julgamento intraoperatório serão os principais fatores para determinar o escopo da cirurgia [425, 431]. Assim, a doença Th2 RSCcPN grave, geralmente acompanhada de asma, que está associada a um risco aumentado de recorrência, pode ser melhor abordada por técnicas cirúrgicas de 'reinicialização' [647]. Até o momento, a função da remoção completa da mucosa doente na RSCcPN permanece incerta. Jankowski e cols. [699] compararam radical com cirurgia conservadora para RSCcPN e mostraram recidiva reduzida após a abordagem radical, embora com diferentes cirurgiões responsáveis pelas duas abordagens. Um estudo caso-controle retrospectivo recente em pacientes com padrão de Th-2 RSCcPN feito por Alsharif e cols. [431] relataram uma redução importante na recidiva do pólipo e no prolongamento do tempo livre de recidiva após a remoção completa da mucosa do seio doente. Isso permitiu uma reepitelização saudável da mucosa nasal preservada, usando as técnicas de "reinicialização" parcial e total, em comparação com a abordagem clássica da CENS.

Este artigo definiu 'cirurgia de reinicialização' como a remoção completa de toda a mucosa do seio inflamado para permitir o crescimento da mucosa funcional e dividiu-a em 'parcial' e 'total'. Parcial envolve a retirada de todos os pólipos nasossinusais e mucosa até o periósteo, onde um procedimento de reinicialização total inclui a mucosa do recesso frontal e os seios frontais com acesso Draf III e remoção de toda a mucosa do seio frontal e uma abertura frontal suficientemente grande para evitar estenose [655].
A abordagem completa de 'reinicialização' mostrou um melhor resultado em comparação com uma CENS parcial de 'reinicialização', embora isso não tenha sido estatisticamente significativo. Mais pesquisas são necessárias para apoiar as abordagens de "reinicialização" versus CENS para identificar a função da remoção completa da mucosa nasosinusal. A obstrução pós-operatória da drenagem do seio frontal como causa de sinusite frontal crônica e mucocele é uma grande preocupação após a cirurgia de RSCcPN [670, 671]. Nesses casos, um Draf III endoscópico modificado pode ser oferecido. Este procedimento é geralmente reservado para cirurgia de revisão após a CENS primária. Se a CENS primária do paciente não tiver sido realizado adequadamente pelo cirurgião anterior, uma revisão Draf IIa poderá ser oferecida antes que um Draf III seja realizado. Se a cirurgia frontal anterior tiver sido realizada adequadamente e falhar, é indicada uma Draf III [436]. O Draf III geralmente é realizado em casos graves, mostrando melhora estatisticamente significante nas taxas de recorrência na RSCcPN, especialmente em pacientes com asma e doença respiratória exacerbada por aspirina [672]. Como pode ser esperado, a revisão do DRAF III tem uma taxa de falhas mais alta em comparação com o DRAF III primário[673]. Com o avanço da tecnologia, instrumentação e técnicas, o Draf III evoluiu para um procedimento eficiente e seguro, e provavelmente será mais comumente usado como procedimento primário em pacientes de alto risco Se os fatores de risco para todos os pacientes submetidos ao Draf III forem avaliados. Esses fatores (asma, RSCcPN, LM> 16, óstio frontal estreito <4mm) fornecem uma base razoável para considerar um Draf III em pacientes que, de outro modo, seriam submetidos à revisão da CENS. Esse subconjunto em particular pode muito bem se beneficiar de um DRAF III primário[672].
A taxa de revisão relatada por Bassiouni e cols. após a CENS, incluindo um Draf IIa, foi de 37% em comparação com 7% nos pacientes submetidos ao Draf III, sugerindo a superioridade da cirurgia do Draf III em pacientes com RSCcPN [674]. Após longo prazo de acompanhamento por um período mínimo de sete anos em 153 pacientes com RSCcPN, Benkhatar e cols. verificaram que 6,5% exigiam pelo menos uma cirurgia de revisão para sinusite frontal crônica, com um atraso médio do procedimento inicial para o diagnóstico de 46 meses (quatro meses a 11 anos). O dano circular da mucosa em combinação com uma abertura frontal estreita pode levar ao fechamento da via de drenagem do seio frontal e, portanto, a um maior risco de revisão do seio frontal CENS [670].
Uma metanálise do procedimento Draf III ou Lothrop modificado endoscópico (LETM), como costuma ser chamado nos Estados Unidos, foi realizada de 1990 a 2016 por Shih e cols. [438] relatando resultados clínicos do Draf III. Um total de 1.205 pacientes foi extraído de 29 artigos, com seguimento médio de 29,1 ± 10,3 meses. A taxa geral de melhora significativa ou completa dos sintomas foi de 86,5% (intervalo de confiança de 95% [IC]: 84,2% - 88,7%). A taxa de patência geral foi de 90,7% (IC 95%: 89,1% 92,3%), com uma taxa de revisão de 12,6% (IC 95%: 10,6% -14,3%). Comparados à coorte inicial, os pacientes da coorte contemporânea foram submetidos ao Draf III com mais frequência para tumores (p <0,001), apresentaram taxas mais altas de melhora completa ou significativa dos sintomas (90,0% vs. 82,6%, p <0,001); e tendeu a aumentar as taxas de patência (92,1% vs. 88,6%, p = 5, 052). No geral, 79% foram realizados para RSC recalcitrante, mas quando a coorte foi dividida entre 1990-2008 vs. 2009-2016, embora não houvesse diferença na melhora dos sintomas ou patência, a taxa de revisão foi maior no grupo mais recente (14,5% vs. 9,2 %, p = 5,016) quando o Draf III foi realizado com mais frequência para tumores. Entre 114 casos de falha em 16 estudos, 82,5% dos pacientes foram revisados com Draf III, 11,4% recuperados com retalho osteoplástico e 6,1% com revisão padrão CENS. A taxa de revisão aumentou significativamente quando o acompanhamento excedeu dois anos, o que também pode ter refletido as indicações para a cirurgia.
Abuzeid e cols. também publicaram uma metanálise em 2018, mas consideraram apenas estudos de 2000 a 2016, incluindo 11 estudos e 778 pacientes, 86,5% dos quais tinham RSC [433]. O tempo médio de seguimento foi de 28,4 meses e o número médio de cirurgias anteriores ao Draf III foi de 3,5. Em uma análise de subgrupo de sete estudos em que todos os 357 pacientes apresentavam RSC, a melhora dos sintomas foi de 75,9% dos casos e 23,1% apresentaram recidiva do pólipo. A taxa de vazamento de líquido cefalorraquidiano foi de 2,5% e a reestenose do neo- ós-

Tabela 6.2.3.1. Possíveis indicações para abordagens externas aos seios maxilar e frontal em RSCcPN e RSCsPN.

Seio maxilar	Seio frontal
Doença anterolateral/inferior que requer acesso, mas inacessível por via endoscópica	Recesso frontal estreito que não pode ser mantido aberto. Doença lateral distante ou doença no teto orbitrio rque equer acesso, mas inacessível por via endoscópica.
Neo-osteogênese que não pode ser tratada endoscopicamente	Algumas formas de osteomielite frontal. Trauma anterior e estenose de recesso frontal grave. Sinusite frontal aguda complicada, por exemplo, abscesso frontal sub-periosteal que não se resolve com antibióticos. Neo-osteogênese extensiva na área de recesso frontal.
Falha na abordagem endoscópica	Falha na abordagem endoscópica. Necessidade de obliteração de gordura ou cranialização.

RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipo nasal; RSCsPN,rinossinusite crônica sem pólipo nasal.

tio ocorreu em 17,1%, com fechamento completo ocorrendo em 3,9% dos casos. A taxa de reoperação para o Draf III foi de 9,0%. A sensibilidade à aspirina foi associada a um risco aumentado de fístula do líquido cefalorraquidiano (LCR) (p = 0,0339) e uma incidência reduzida de fechamento de neo-óstio (p = 0,0001). A sensibilidade à aspirina e a asma foram associadas a uma incidência reduzida de reoperação (p = 0,001) e aumento da melhora dos sintomas (p <0,005). Restenose ou o fechamento do neo-óstio frontal foi associado a menor melhora dos sintomas (p <0,04), mas não à reoperação, como acima.

6.2.2.7 Existe alguma diferença no tratamento pós-operatório para revisão vs. primária?

O tratamento pós-operatório atual dos pacientes com CENS varia muito entre os cirurgiões. Essa variação na prática atual indica falta de consenso sobre o tema. Geralmente, o manejo pós-operatório visa manter uma cavidade cirúrgica limpa, na qual os esteroides tópicos possam atuar e manter a patência das cavidades sinusais, principalmente a via de drenagem frontal. O acompanhamento a longo prazo dependerá da fisiopatologia subjacente, patência do seio e controle da inflamação nasossinusal com terapia médica.

Esteroides tópicos e lavagens com solução salina

A escalada do tratamento além dos sprays nasais de esteroides e lavagens com solução salina é necessária em um caso de revisão. A lavagem nasal com esteroides mostrou distribuição superior nos seios pós-operatórios em comparação com as sprays nasais com esteroides. O EDCCP de Harvey e cols. Em uma população mista de RSC (n = 35 analisável) mostrou benefício para a irrigação com mometasona em comparação com a aplicação de spray até um ano após a cirurgia, embora ambos os grupos tenham apresentado melhora [67]. Nenhum estudo sobre lavagem de esteroides estudou exclusivamente a população de RSCsPN. Uma população indefinida de RSC (n = 61) participou de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, comparando solução salina / lactose com solução salina / budesonida de grande volume, lavagens a baixa pressão. A melhora média nos escores do SNOT-22 foi de 20,7 pontos para os do grupo budesonida e 13,6 pontos para os do grupo solução salina / lactose, com uma diferença média de 7 pontos a favor do grupo da budesonida [81]. Uma metanálise recente reuniu três estudos (população mista de RSC) e concluiu que a irrigação nasal era benéfica, mas não encontrou benefício clínico em adicionar corticosteroide na lavagem nasal em comparação à solução salina isolada no pós-operatório [534].

Tratamento antibiótico a longo prazo

O tratamento a longo prazo, com quatro semanas ou mais, com antibióticos macrólidos tem suporte na literatura em pacientes com RSCsPN, onde a inflamação eosinofílica é baixa a moderada e a IgE sérica está dentro da faixa normal [14, 27, 675]. Até o momento, a doxiciclina foi investigada apenas na RSCcPN [4]. Demonstrou-se que o tri metoprim / sulfametoxazol melhora os resultados relatados pelos pacientes em 2 ensaios clínicos não controlados de observação de 'RSC purulenta' [676] e 'RSC recalcitrante' [677]. Nenhum desses estudos se concentrou especificamente em pacientes submetidos a cirurgia de revisão. O uso de antibioticoterapia direcionada à cultura e administração tópica e / ou sistêmica de esteroides depende da fisiopatologia subjacente e da cicatrização pós-operatória [678].

Terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT)

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) demonstrou eficácia in vitro para a erradicação de biofilmes bacterianos associados à rinossinusite crônica (RSC), bem como propriedades anti-inflamatórias [679-682]. Séries de casos anteriores sugeriram eficácia em pacientes com RSC que não respondem a medicamentos e cirurgia [683]. Mais recentemente, um ECR foi realizado para avaliar os efeitos clínicos do aPDT na RSC refratária e incluiu 47 pacientes em dois centros [684]. Vinte e três pacientes com RSCsPN s e 24 com RSCcPN sem resposta à terapia médica e cirúrgica foram submetidos a um dos três tratamentos: um único tratamento com aPDT, dois tratamentos com aPDT separados por um intervalo de quatro semanas ou irrigação endoscópica com solução salina (controle). As medidas de resultado incluíram SNOT-22, escores endoscópicos, UPSIT, resultados de microbiologia e escores endoscópicos. Melhorias significativas foram observadas após o tratamento de aPDT na pontuação sintomática e endoscópica, com o maior efeito ocorrendo no grupo de RSCcPN recebendo dois tratamentos (p = 0,007). T tratamentos ele APDT foram bem tolerados, com pressão leve temporária no seio tratada (es) sendo o acontecimento adverso mais comum. Os resultados formais do julgamento ainda não foram relatados, mas esses resultados mostram promessas precoces.

Debridamento mais ativo?

O debridamento melhora as aparências endoscópicas pós-operatórias, minimizando infecção pós-operatória, granulação e potencial reestenose, especialmente em pacientes com remoção significativa de mucosa e ossos (Draf IIB e III), mas não está claro se há algum efeito positivo a longo prazo na qualidade de vida ou na gravidade da doença relacionada à saúde específica da doença, conforme relatado por duas revisões recentes em uma população mista de RSC [529, 530].

Geralmente, como na CENS primária, o primeiro debridamento pós-operatório é de sete a 10 dias após a cirurgia e, posteriormente, as visitas são individualizadas, dependendo das necessidades específicas dos pacientes. A cirurgia de revisão pode ser uma indicação para o uso paralelo de produtos biológicos no futuro (685). A cirurgia deve ser realizada após vários meses de tratamento biológico para estabelecer sua eficácia, e a necessidade de cirurgia deve ser determinada dependendo da presença de pólipos, sintomas e QV dos pacientes.

6.2.2.8 Conclusões gerais

A experiência clínica e as evidências na literatura sugerem que a cirurgia de revisão na RSCcPN e em menor grau na RSCsPN é benéfica. No entanto, a qualidade da evidência científica é geralmente baixa.

6.2.3 Indicações para cirurgia externa

A necessidade de abordagens externas na RSC é radicalmente reduzida com a introdução da ESS, liderada por um afastamento filosófico da remoção radical da mucosa doente para a restauração funcional minimamente invasiva das vias de drenagem e per-

mitindo a administração de medicamentos tópicos pós-operatórios nas vias sinonasais. Com exceção de um pequeno número de indicações nos seios maxilar e frontal, poucas áreas dos seios agora não podem ser alcançadas endoscopicamente, facilitada por técnicas avançadas usando endoscópios angulares e instrumentação elétrica. Assim, as indicações para abordagens externas agora são áreas limitadas que não podem ser alcançadas / mantidas abertas endoscopicamente. No entanto, na ausência de instrumentação ou experiência adequada, as abordagens externas ainda oferecem uma opção e podem ser combinadas com as técnicas endoscópicas para fornecer uma via transnasal pós-operatória para a aplicação tópica de tratamento médico. As indicações atuais recomendadas para uma abordagem externa estão listadas na Tabela 6.2.3.1.

Existem apenas três artigos em dois estudos prospectivos randomizados sobre esse tópico [426, 429, 686], sendo o restante das publicações coortes não comparativas, amplamente retrospectivas.

6.2.3.1 Seio maxilar

A operação de Caldwell-Luc, ou antrostomia radical, é feita através de uma maxilotomia anterior sublabial que comprovou seu valor em várias grandes séries publicadas [687-689]. Atualmente, essa abordagem é raramente usada para doenças inflamatórias, suplantada pelas muitas variantes da CENS [690], mas apesar das altas taxas de sucesso obtidas com as abordagens endoscópicas, ainda ocorrem falhas na antrostomia maxilar [414] e entre os pacientes submetidos à cirurgia endoscópica revisional, um estudo relatou 39% de estenose da antrostomia meatal média [691].

As principais preocupações na rinossinusite maxilar recalcitrante incluem a drenagem mucociliar prejudicada, primária, como ocorre na fibrose cística ou na discinesia ciliar primária, ou associada à formação de biofilme ou secundária a cirurgia anterior [692]. Hoje, mesmo na presença de doença persistente que requer tratamento cirúrgico, abordagens endoscópicas estendidas, como maxilectomia medial endoscópica modificada ou antrostomia meatal inferior, são geralmente utilizadas como a próxima opção em preferência a Caldwell-Luc (CL) [690]. No entanto, apesar destes esforços, se a doença é difícil de alcançar por via endonasal, envolve um grande corpo estranho ou osso infectado, um procedimento CL clássica [693], uma maxillotomia sublabial anterior assistida por endoscopia externo [690] ou um procedimento de Denker ainda permanecem opções viáveis [694]. Também foi relatado que a trefinação da fossa canina é útil em pacientes com DREA e na remoção de detritos e pólipos na rinossinusite fúngica alérgica [695]. Pentilla e cols. [686] realizaram um dos poucos estudos prospectivos randomizados comparando CL padrão com a CENS em 150 pacientes adultos consecutivos com rinossinusite maxilar crônica após falha do tratamento médico. A cirurgia endoscópica foi realizada por um cirurgião, enquanto 16 cirurgiões realizaram o CL. Havia 143 pacientes disponíveis para o acompanhamento em média de 12 meses. A avaliação global dos pacientes mostrou melhora acentuada em 51% do grupo CL e em 77% do grupo CENS. Os sintomas subjetivos gerais deterioraram-se em 5,5 % dos pacientes operados com CL, mas não no grupo CENS. Na época, esses resultados pareciam favorecer a CENS sobre o CL. No entanto, um estudo contemporâneo comparou as alterações histopatológicas da mucosa pré e pós-operatórias nas rinossinusites maxilares crônicas após a CENS (60 seios) e o CL (55 seios) [696]. A operação de CL reduziu quase todos os parâmetros, enquanto apenas edema e células inflamatórias foram significativamente reduzidas após a CENS. Não foram encontradas correlações válidas ao comparar a histologia com os sintomas dos pacientes. Além disso, em 1997, Pentilla e cols. [429] publicaram uma reavaliação de sua coorte com questionários obtidos de 128 pacientes (85%) 5 a 9 anos após a operação. Nesse momento, 82% dos pacientes com CL e 76% dos pacientes com CENS relataram melhora significativa, respectivamente. Treze pacientes operados com CL (18%) e 14 pacientes com CENS (20%) foram reoperados durante os 7-9 anos de acompanhamento. Um segundo estudo randomizado, controlado, com desenho paralelo, incluindo 119 pacientes que preencheram os critérios clínicos, radiológicos e histopatológicos para rinossinusite crônica, hiperplásica eosinofílica, foi realizado por Abd el-Fattah [426]. Os pacientes foram alocados aleatoriamente em dois grupos de tratamento: antrostomia endoscópica média clássica como parte da CENS e antrectomia radical endoscópica através de uma combinação de punção da fossa canina e um procedimento endoscópico endonasal, com remoção completa da mucosa do seio maxilar. O grupo radical mostrou um impacto significativamente melhor nos sintomas de obstrução nasal e rinorreia. Trinta e dois por cento dos pacientes no grupo de antrostomia endoscópica média clássica carne foram considerados falhas cirúrgicas, em comparação com 14,5% do grupo de antrectomia radical endoscópica (p = 0,023). Seios maxilares não saudáveis foram significativamente mais prevalentes no grupo endoscópico de antrostomia meatal média (p = 0,029). Os autores concluíram que em pacientes que preenchem os critérios sugestivas de doença nasossinusal irreversível crônica, antrectomia radical endoscópica primária foi significativamente melhor do que antrostomia meatal média endoscópica, com base nos achados subjetivos e objetivos.

Em um estudo do procedimento de Denker, Videler e cols. realizaram um estudo prospectivo baseado em questionário em 23 pacientes com RSC refratária. Eles haviam passado por uma média de seis operações nasossinusais anteriores (variação de 3-11) antes de serem submetidas ao procedimento de Denker, que combina todos os seios, exceto o seio frontal, em uma cavidade grande, através de uma abordagem sublabial ao ângulo anterior entre os ossos. paredes das fossas nasais e antrais. Os sintomas pré e pós-operatórios aos 12 e 24 meses foram comparados. Os pacientes relataram uma melhora significativa na rinorreia (p = 0,001), sensação de congestão (p = 0,02) e obstrução nasal (p = 0,03). A percepção olfativa reduzida e a asma não melhoraram.

De maneira interessante, em uma revisão de 670 procedimentos de Caldwell-Luc, a complicação mais frequente foi a obstrução nasal recorrente, que ocorreu em 28% dos pacientes [687]. O consentimento informado também deve incluir outras complicações possíveis, como: parestesia, dor facial, fístula oroantral, dacrocistite, assimetria facial e dentes desvitalizados [686, 687, 689, 697]. As técnicas que podem ajudar a reduzir as complicações incluem retração suave do tecido, proteção do nervo infraorbital, limitação do tamanho da antrostomia anterior e prevenção de rachaduras na parede óssea do antro [698]. A melhor área para realizar uma punção da fossa canina sem ferir o nervo infraorbital ou o nervo alveolar superior anterior demonstrou estar na interseção da linha pupilar média e uma linha horizontal através do assoalho do vestíbulo nasal [699].

6.2.3.2 Seios etmoides e esfenoides

A CENS, devido à sua natureza minimamente invasiva, suplantou amplamente as abordagens externas aos etmóides e esfenoides na RSC [690]. Uma etmoidectomia externa através de uma incisão modificada de Lynch-Howarth feita ao longo da borda inferior da sobrancelha medial e transportada inferiormente de forma curvilínea permite acesso aos seios etmoidais, órbita medial, base anterior do crânio, recesso frontal, órbita super-medial, seio esfenoidal e ápice orbital. No entanto, além dos riscos usuais gerados pela proximidade da órbita e da base do crânio, carrega o risco adicional de complicações como cicatrizes faciais, parestesia na testa e telecanto. A remoção do osso orbital medial frequentemente levava à medialização do conteúdo orbital que, combinado com a falha em preservar a mucosa, produzia estenose da saída do seio frontal com problemas inflamatórios secundários, contribuindo para sua popularidade [689, 690, 700-702].

Na era da CENS, abordagens externas dos seios frontais ainda têm valor usadas como adjuvante ou sozinhas, mas suas indicações estão diminuindo. No entanto, abordagens externas devem ser mantidas em nosso armamento rinocirúrgico e ensinadas às gerações mais jovens.

6.2.3.3 Seio frontal

Os seios frontais permanecem um desafio para os cirurgiões dos seios, mesmo na era endoscópica endonasal, devido à sua complexa anatomia. Tradicionalmente, todas as doenças do seio frontal, incluindo RSC, eram abordadas por abordagens externas, como trefinação do seio frontal, frontoetmoidectomia externa e retalho osteoplástico do seio frontal com ou sem obliteração ou cranialização [688-690, 700, 703-708]. Estes foram amplamente substituídos por técnicas endoscópicas finais que culminam na drenagem média (Draf III ou procedimento Lothrop modificado endoscópico). No entanto, os procedimentos externos clássicos ainda podem ser usados sozinhos ou em combinação com abordagens endoscópicas para lesões que não podem ser alcançadas endoscopicamente, por exemplo, uma entrada muito estreita do seio frontal que não pode ser mantida aberta, devido à neo-osteogênese no recesso frontal e/ou muito raramente inflamação recalcitrante, particularmente envolvendo a região lateral mais distante do seio frontal, doença em uma célula frontal tipo III / IV, osteomielite e / ou trauma anterior (Tabela 6.2.3.1.).

Para as doenças inflamatórias do seio frontal, pode ser realizada uma trefinação do seio frontal como adjuvante aos procedimentos endonasais [709]. A trefinação do seio frontal é um procedimento seguro, onde as complicações são relativamente raras. Atualmente, CENS a técnica é realizada principalmente como uma mini-trefinação, aprimorada pelo uso de um endoscópio, o que melhora a visualização e facilita a instrumentação através da trefina. As indicações incluem: rinossinusite frontal crônica complicada ou osteomielite frontal; sinusite frontal com variantes anatômicas difíceis, como células tipo III e IV ou intrafrontais [595]; e doenças dos seios frontais laterais distantes, bem como sinusite frontal aguda complicada [688-690]. Seiberling e cols. [710] relataram uma taxa de patência do seio frontal de 92% após 188 procedimentos de mini-trefinação, com seguimento médio de 25,5 meses e com 12 complicações, sendo a mais comum, a infecção no local da trefinação. As indicações para trefinação foram dificuldade em encontrar recesso frontal, intenso(a) edema/polipose, células frontais (células tipo III ou IV ou intrafrontais e células do septo interósseo), como complemento durante um Draf III e quando havia necessidade de irrigação pós-operatória. Em uma revisão sistemática, Patel e cols. [711] concluíram que na era da CENS, a trefinação do seio frontal seria o procedimento externo mais utilizado rotineiramente de todos como um complemento à abordagem endoscópica endonasal ou usada para fornecer acesso adequado para visualização e instrumentação endoscópica nas áreas laterais e superiores do seio frontal.

A frontoetmoidectomia externa através de uma incisão de Lynch-Howarth tem sido usada historicamente na RSC, geralmente como uma abordagem transorbital do seio frontal por ressecção dos seios etmoides e criação de um espaço contíguo na cavidade nasal. No entanto, apresentava alta taxa de falha devido à medialização orbital, como mencionado acima [702]. Embora esse procedimento seja raramente usado hoje em dia, ele ainda pode ter utilidade limitada na presença de anatomia complexa e na presença de neo-osteogênese significativa do recesso frontal [688, 689]. O uso do retalho osteoplástico do seio frontal com ou sem obliteração para a doença do seio frontal recalcitrante também diminuiu significativamente com o avanço das técnicas endoscópicas. Esse procedimento é extenso e requer uma incisão coronal, no meio da testa ou nas sobrancelhas, além de osteotomias para criar oo retalho. Com CENS a abordagem toda a doença do seio frontal pode ser exposta, removida, e toda a mucosa do seio frontal perfurada, seguida pela obliteração do seio com gordura abdominal, se necessário [688-690, 704, 705, 712-717]. A neo-osteogênese extensa do recesso frontal secundário a abordagens endoscópicas previamente falhas é a indicação mais comum para esta técnica na doença inflamatória, seguida por alguns casos de mucocele do seio frontal lateralmente posicionados com diâmetro muito estreito da abertura DRAFIII, alguns casos de osteomielite que não pode ser curada com antibióticos, alguns casos de rinossinusite fúngica frontal 'alérgica' e outras doenças localizadas lateralmente. Apesar de taxas de sucesso de até 85-90%, estudos de longo prazo mostraram que a o uso do retalho osteoplástico no frontal com obliteração pode ter morbidade significativa com deformidade cosmética, fístula de líquido cefalorraquidiano, dormência na testa e dores de cabeça no pós-operatório [703-705]. Weber e cols. [705] descreveram uma incidência de 10% de formação de mucocele após a mesma detectada cinco anos após a cirurgia por ressonância magnética. Hansen e cols. [706] demonstraram que a prevalência de mucocele e a taxa de revisão foram de 7,5% em 40 obliterações consecutivas, com seguimento médio de 80 meses. Ainda mais problemática é a infecção do retalho ósseo frontal, que na década de 1970 foi relatado em 18% [704]. Se isso ocorresse, a remoção do osso frontal afetado, como no procedimento de Reidel, poderia ser considerada visando a reconstrução em data posterior [718].

Nos casos mais graves de rinossinusite frontal refratária que falharam nas abordagens tradicionais endoscópicas e abertas, ou nos casos de osteomielite da parede posterior do seio frontal, a cranialização do seio pode ser o recurso cirúrgico final [707, 708]. Em 2011, van Dijk e cols. [708] relataram 15 pacientes com rinossinusite frontal crônica refratária tratados por cranialização do seio fron-

tal, de 1989 a 2008. Todos os pacientes tiveram melhor qualidade de vida após um seguimento médio de 6,5 anos. Em uma revisão retrospectiva de 717 procedimentos do seio frontal para doença inflamatória em 683 pacientes em um centro acadêmico terciário durante um período de três anos, Hahn e cols. [715] relataram que a maioria dos casos de rinossinusite crônica pode ser tratada por ESS, embora isso possa não ser bem-sucedido em algumas situações, como distorção de pontos críticos, neo-osteogênese do recesso frontal e localização lateral da mucosa doente. Enquanto que > 94% desses casos foram tratados com sucesso endoscopicamente, 38 procedimentos externos foram realizados em 32 pacientes (5,3%). Quatorze procedimentos externos (2%) foram realizados isoladamente e 24 procedimentos (3,3%) em combinação com a CENS, 16 dos quais com obliteração simultânea. O retalho osteoplásico foi utilizado em 24 casos (3,3%); os demais procedimentos externos foram trefinas do seio frontal. Nesta série, a indicação mais comum para a abordagem externa foi a neo-osteogênese do recesso frontal (63,2%). Mais significativamente, 79,1% dos casos de neo-osteogênese foram associados a CENS anterior com uma média de 2,5 procedimentos, indicando que a manipulação cirúrgica repetida no recesso frontal leva a cicatrizes e osteoneogênese que limitam o sucesso de abordagens endoscópicas subsequentes. Nestes casos, o retalho osteoplástico pode fornecer uma alternativa viável. Embora não houvesse grandes complicações nas operações externas, mas 23,7% (9/38) dos pacientes necessitaram de cirurgia revisional para sintomas persistentes / recorrentes.

Na era da CENS, as abordagens externas aos seios frontais ainda têm valor usado como adjuvante ou sozinho, mas suas indicações estão diminuindo. Entretanto, abordagens externas devem ser mantidas em nosso armamento rinocirúrgico e ensinadas às gerações mais jovens.

6.2.4 Medidas perioperatórias para melhorar a cirurgia

Campo e resultados

O sucesso da CENS depende muito da identificação precisa dos pontos de referência anatômicos dentro de um campo cirúrgico circunscrito. O sangramento da mucosa nasossinusal prejudica a visualização endoscópica e pode levar a complicações devido à proximidade da base do crânio, órbita e estruturas neurovasculares vitais. Ações devem ser tomadas para minimizar o sangramento perioperatório e otimizar a visualização cirúrgica, mantendo a homeostase fisiológica do paciente. Isso inclui a posição do paciente, anestésicos locais e vasoconstritores, tipo de agente anestésico geral e hipotensão controlada.

6.2.4.1 Posicionamento do paciente

Foi demonstrado que a posição reversa de Trendelenberg de 5 a 15° (elevação da cabeça) melhora o campo cirúrgico de outras áreas cirúrgicas, reduzindo a pressão venosa central de 9,2 a 1,7 mm Hg [719]. Três estudos foram realizados avaliando o efeito da posição reversa de Trendelenburg na qualidade do campo cirúrgico, perda de sangue e tempo de operação. Os estudos puderam ser combinados em uma metanálise onde a posição reversa de Trendelenburg (10-20 graus) foi comparada à posição horizontal (0-5 graus). O posicionamento na posição reversa de Trendelenburg comparado à posição horizontal resultou em uma melhoria signi-

Figura 6.2.4.1. Forest plot (gráfico de floresta) do efeito da posição reversa de Trendelenburg comparada à posição horizontal na qualidade do campo cirúrgico.

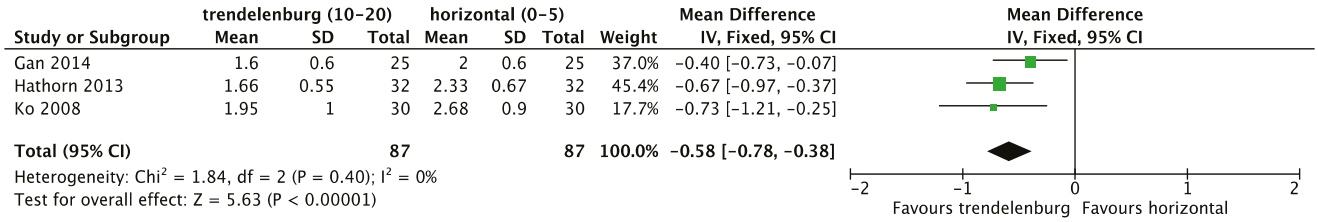


Figura 6.2.4.2. Gráfico de floresta do efeito da posição reversa de Trendelenburg comparada à posição horizontal na perda de sangue.

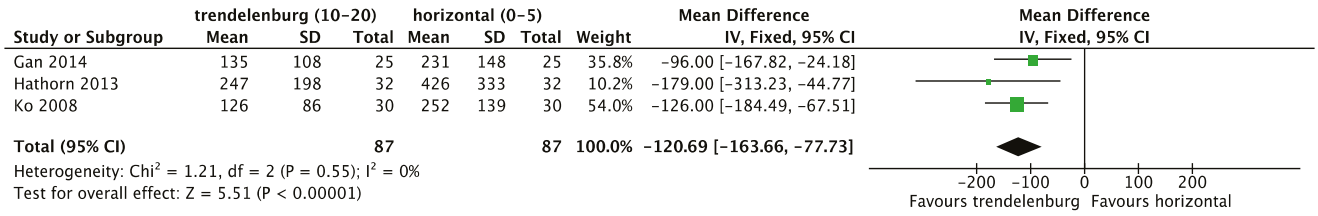


Figura 6.2.4.3. Gráfico de floresta do efeito da posição reversa de Trendelenburg comparada à posição horizontal durante a cirurgia.

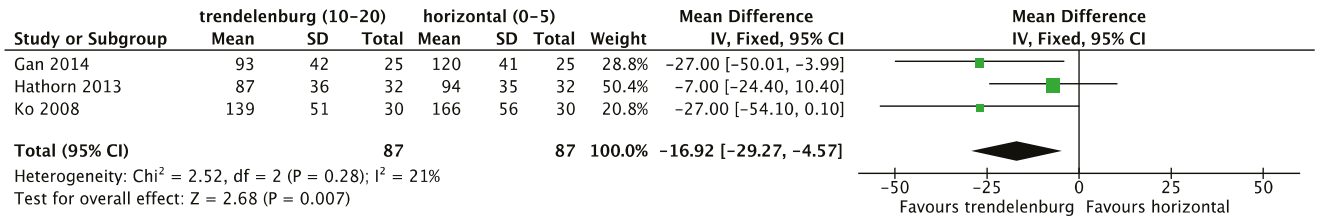


Tabela 6.2.4.1 Efeito da posição reversa de Trendelenburg na cirurgia endoscópica do seio.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Gan 2014[878]	ECR	Pacientes com RSC e CENS (22 avaliados) (n=75)	• Trendelenburg reverso 20 graus • Trendelenburg reverso 10 graus • Trendelenburg reverso 5 graus	• Perda de sangue (ml) • Qualidade do campo cirúrgico: (Boezaart, 0-5) • Tempo de operação	• Maiores graus de Trendelenburg reverso melhoraram a qualidade do campo cirúrgico, mas não melhorou a perda de sangue ou o tempo de operação
Hathorn 2013[879]	ECR	Pacientes com RSC e CENS (n=64)	• Trendelenburg reverso 15 graus • Posição horizontal	• Perda de sangue (ml) • Qualidade do campo cirúrgico (EVA)	• Posição de Trendelenburg reversa melhorou a qualidade do campo cirúrgico e reduziu a perda de sangue e o tempo de cirurgia
Ko 2008[880]	ECR	Pacientes com RSC (33 CRSC-cPN) e CENS (n=70)	• Mometasona nasal spray 200 mcg duas vezes por dia 4 semanas pré-operatório (n=35) • Spray nasal placebo duas vezes por dia 4 semanas pré-operatório (n=35)	• Perda de sangue (ml) • Qualidade do campo cirúrgico:(Boezaart, 0-5) • Tempo de cirurgia	O tratamento com corticoide tópico comparado ao placebo resultou em significantemente: • Perda de sangue reduzida • Melhor qualidade de campo cirúrgico • Diminuição do tempo de cirurgia

ECR, Ensaio Clínico Randomizado; RSC, Rinossinusite Crônica; CENS, Cirurgia Endoscópica Funcional dos Seios; RSCcPN, Rinossinusite Crônica com pólipos nasais; EVA, Escala Visual Analógica.

ficativa da qualidade do campo cirúrgico medido com a escala de Boezaart [382] com um MD de - 0,58 (IC -0,78 - -0,38), três ensaios, 194 pacientes, p <0,00001 (Figura 6.2.4.1.). O posicionamento na posição reversa de Trendelenburg em comparação com a posição horizontal também resultou em uma redução média significativa da perda sanguínea peroperatória de 120 ml (CI -78. - 164 ml), 3 ensaios, 194 pacientes, p <0,00001 (Figura 6.2. 4.2.)
Finalmente, o posicionamento na posição reversa de Trendelenburg em comparação à posição horizontal também resultou em uma redução significativa do tempo de operação com um MD de - 17 min (IC -30 - -5 min), três ensaios, 194 pacientes, p <0,0007 (Figura 6.2.4.3.)

6.2.4.2. Anestesia local e vasoconstritores

Desde o início, foi possível realizar a CENS sob anestesia local. Existem várias vantagens e desvantagens em potencial, embora existam poucos estudos científicos sobre esses tópicos. Gittelman e cols. [720] consideraram 232 pacientes submetidos à etmoidectomia, 149 sob anestesia local (AL) e 83 sob anestesia geral (AG) em estudo retrospectivo sem análise estatística. Houve menos perda de sangue no grupo AL (23ml vs. 58ml), mas a taxa de complicações foi maior no AL (8,7% vs. 2,4%), que incluiu quatro casos de sangramento grave. Em contraste, Lee e cols. [721] relataram taxa de complicações de 1,4% (apenas 0,5% maior) em uma série não comparativa de 554 pacientes com CENS sob AL com sedação.
Uma variedade de sedativos pode acompanhar a AL, administrado por via oral, intramuscular ou intravenosa. Estes incluem benzodiazepínicos como midazolam [721], opiáceos como morfina [721] ou petidina [722]. Os agentes anestésicos locais (e vasoconstritores) podem ser aplicados topicamente à mucosa ou como bloqueios regionais relacionados à anatomia neurovascular nasossinusal, conforme descrito por Rontal e cols. [723]. Combinações comuns de agentes anestésicos e vasoconstritores incluem cocaína ou lignocaína (lidocaína) com adrenalina + / - xilometazolina em concentrações variadas [721, 722, 724-728]. Poucos estudos de alta qualidade foram realizados para investigar esses regimes. No entanto, em um ECR Sarmento e cols. [729] dividiram 49 pacientes submetidos à CENS em três grupos, usando apenas soluções tópicas de adrenalina em diferentes concentrações (1: 2.000, 1: 10.000 e 1: 50.000). O tempo cirúrgico foi menor no grupo que utilizou adrenalina 1: 2.000, que também apresentou menor sangramento em todas as avaliações (objetiva e subjetiva - p <0,0001).

6.2.4.2.1 Bloqueios regionais

Uma revisão sistemática da literatura até 2018 foi realizada com injeções pré-operatórias de anestésico local e vasoconstritor no canal palatino maior (CPM) para diminuir o sangramento cirúrgico durante a CENS [730]. Foram incluídos cinco artigos comparando a injeção pré-operatória no CPM (grupo de tratamento) com um placebo ou nenhum tratamento (grupo controle) [609, 731-734]. O grau endoscópico de sangramento nasal no grupo de tratamento foi significativamente reduzido quando comparado ao grupo controle e nenhum efeito adverso significativo foi relatado nos estudos. Uma análise de subgrupo mostrou que a adrenalina 1:80.000 foi significativamente mais eficaz na redução do sangramento intraoperatório do que a adrenalina 1:100.000 (nível de evidência Ia).

6.2.4.2.2 Agentes Tópicos

A cocaína é um excelente anestésico e vasoconstritor, mas é potencialmente cardiotóxico. Em três estudos nacionais sobre o uso de cocaína na Holanda, Reino Unido e EUA, a maioria dos entrevistados em otorrinolaringologia (84-90%) havia usado cocaína como anestésico e entre 11 e 26% observaram efeitos adversos, principalmente taquicardia [735]. -[737]. Para evitar isso, recomenda-se que os níveis séricos não excedam 3-4mg / kg de peso corporal, o que geralmente equivale a um máximo de 200mg em um adulto saudável [722, 726]. Em teoria, a cardiotoxicidade pode ser aumentada pela combinação de cocaína com adrenalina, embora isso não tenha sido apoiado pelo estudo de Pfleiderer e Brockbank [738]. Em 30 pacientes, eles mostraram concentrações séricas máximas de cocaína mais baixas naquelas que receberam as doses combinadas de idade. Em uma série de 554 pacientes submetidos a CENS Lee e cols. [721] usaram 25% de pasta de cocaína e 0,01% de adrenalina e relataram <10% de taquicardia e sem arritmias ou outras reações adversas. Foi demonstrado que uma combinação de lidocaína e oximetazolina tópica é tão eficaz quanto a cocaína em termos de anestesia e vasoconstrição [739, 740]. Em um estudo em crianças submetidas ao CENS, a oximetazolina isolada mostrou-se tão eficaz quanto a fenilefrina ou a cocaína

em termos de vasoconstrição que melhorou o sangramento e a visualização [741]. A tetracaína combinada com oximetazolina foi ainda mais eficaz do que a lidocaína com oximetazolina ou cocaína em termos de analgesia [742, 743]. No entanto, este último estudo mediu limiares de dor associados à estimulação do septo em indivíduos saudáveis, o que pode não ser relevante para a situação cirúrgica. De maior relevância clínica, a cocaína mostrou-se superior quando comparada diretamente à lidocaína na antroscopia intranasal [744].

Javer e cols. [745] mostraram que a infiltração com 2-3ml de bupivacaína a 0,25% mais adrenalina 1: 200.000 (um lado) versus solução salina (um lado) não deu uma redução significativa na perda sanguínea intraoperatória durante a CENS (n = 46). Um ECR comparando adrenalina 1: 200.000 e 1: 100.000 também não apresentou nenhuma diferença na perda de sangue [746], indicando que nenhuma concentração é eficaz como vasoconstritor quando usada como infiltração. Além disso, Lee e cols. [747] não mostraram diferença na perda de sangue quando compararam a infiltração versus a aplicação tópica de 4-5ml de adrenalina 1: 100.000. No entanto, quando quatro concentrações de adrenalina tópica (20ml) foram comparadas, Sarmento e cols. [729] mostraram superioridade hemostática para adrenalina 1: 2000 em concentrações mais baixas.

A adrenalina também pode produzir potenciais efeitos colaterais cardiovasculares, incluindo efeitos na pressão arterial, taquicardia e arritmias. Estes foram investigados usando infiltração com concentrações de 1: 100.000-1: 400.000 durante a CENS, embora os efeitos tenham sido variáveis com aumentos [746, 748, 749] e reduções [746, 750] na frequência cardíaca e pressão arterial. Isso é atribuído ao efeito bifásico da adrenalina, que produz vasoconstrição em baixas concentrações e vasodilatação em altas concentrações.

Enquanto a injeção de lidocaína (4 ml a 1%) não produziu alterações circulatórias [748, 749], a adição de 10 a 20 g de adrenalina diminuiu a pressão arterial em 25-35% e aumentou a frequência cardíaca nos primeiros dois minutos após -infiltração, mas o efeito foi transitório. É digno de nota, embora a taquicardia tenha ocorrido em até 21% dos 1022 indivíduos estudados, sem efeitos colaterais graves.

O grupo de direção do EPOS aconselha o uso da TIVA e a colocação do paciente em uma posição Trendelenberg reversa durante a cirurgia endoscópica endonasal.

6.2.4.2.3 Agente anestésico

A anestesia intravenosa total (TIVA) tem sido sugerida como uma opção alternativa aos agentes inalatórios tradicionais, devido à diminuição fisiológica do débito cardíaco, mas sem a vasodilatação periférica associada à anestesia inalatória (AI) [751]. Isso potencialmente produz uma melhor visualização do campo cirúrgico, mas houve limitações significativas em todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática, levando à conclusão inevitável de que são necessários melhores estudos de alta qualidade [752] (Tabela 6.2.4.2). Um estudo controlado randomizado realizado por Brunner e cols. [753] compararam o efeito de TIVA versus AI na visualização intraoperatória de pacientes submetidos à CENS em doença inflamatória nasosinusal de alto grau definida como polipose nasossinusal ou pontuação pré-operatória de Lund-Mackay> 12. A visibilidade foi medida usando a escala de 10 pontos do *"Wormald Surgical Field Grading"(WSFG).* A perda sanguínea operatória, complicações e mudança na qualidade de vida avaliada pelo SNOT-22 também foram medidas. O TIVA pareceu melhorar significativamente a visualização endoscópica e a perda total de sangue durante a CENS, mas não houve diferença no tempo cirúrgico, no tempo total de internação ou na necessidade de antiemético no pós-operatório. Não foram relatadas complicações ou eventos adversos graves em nenhum dos grupos de estudo.

Little e cols. [754] realizaram um ECR em 30 pacientes aptos submetidos a CENS bilateral para RSC randomizados para anestesia de manutenção com propofol i.v. ou desflurano inalado e mostraram que a TIVA estava associada a uma redução estatisticamente significativa no WSFG comparado ao desflurano (4,21 vs. 5,53, p = 0,024). O escore médio de Boezaart também foi menor no grupo TIVA (2,18 vs. 2,76, p = 0,034). Resultados secundários, incluindo duração cirúrgica, tempo para extubação e perda sanguínea estimada, não foram estatisticamente significantes entre os dois grupos.

Esses dois estudos [753, 754] confirmam os achados anteriores de Wormald e cols. que compararam os efeitos da TIVA usando propofol e remifentanil com agentes da AI, sevoflurano e fentanil na pressão arterial, frequência cardíaca e campo cirúrgico (escala Boezaart). A TIVA melhorou o campo cirúrgico e houve redução da pressão arterial e da frequência cardíaca [726].

A maioria dos estudos incluídos em uma revisão subsequente da literatura sobre TIVA versus AI também mostrou melhora no campo cirúrgico e redução da perda de sangue [755]. Outra metanálise mais recente feita por Lu e cols. [756] analisaram 157 artigos e identificaram 15 ECRs (828 casos de CENS) que preenchiam seus critérios de seleção. A análise agrupada demonstrou escores de visibilidade cirúrgica significativamente superiores para TIVA em comparação com AI com base em escores de 10 pontos (p = 0,049, escala visual analógica; p = 0,009, escala de Wormald) e escores de 5 pontos (p = 0,002, escala Boezaart). A perda de sangue foi significativamente menor após a TIVA (p = 0,003), sem diferença significativa na frequência cardíaca, pressão arterial média, duração da cirurgia e anestesia. No entanto, nem todos os estudos mostram superioridade para TIVA sobre AI, como o de Beule e cols. [757] que não mostraram vantagem em relação à frequência cardíaca, perda de sangue e campo cirúrgico. Esses autores também consideraram a função plaquetária que foi prejudicada em ambos os grupos, mas foi pior no grupo propofol e fentanil. O aumento do CO2 potencialmente tem um efeito adverso no sangramento no campo cirúrgico, pois é conhecido por causar relaxamento e vasodilatação dos músculos lisos. No entanto, Nekhendzy e cols. [758] não mostraram diferença no campo cirúrgico ou na quantidade de perda de sangue durante a CENS quando comparados pacientes com hiper, hipotamo ou normocapnia.

A hipotensão controlada é uma ferramenta importante para melhor visualização do local cirúrgico [759] e vários métodos adicionais, como pré-medicação com betabloqueador ou infusões intraoperatórias, com nitroglicerina ou betabloqueadores, têm sido utilizados para obter hipotensão controlada durante a CENS. Outros agentes, como os agonistas α2, também estão sendo utilizados, substituindo-os ou como adjuvantes dos agentes TIVA clássicos (remifentanil e propofol) por seus efeitos hipotensores aprimorados [760, 761]. Uma metanálise realizada por Khosla e cols. [762] de 1148 pacientes em 2015 indicaram que a TIVA foi estatis-

Tabela 6.2.4.2. Estudos descrevendo técnicas anestésicas em cirurgia endoscópica dos seios.

Tiva:	Comparação	Medida de resultados	n	Resultados
Beule 2007[757]	S/F v P/F LM >12	FC, perda de sangue, perda de sangue/min, função plaqueta, campo cirúrgico (EVA)	52	FC:SDE Perda de sangue: SDE Perda de sangue/min: SDE Campo cirúrgico: SDE Função plaqueta: reduzida
Eberhart 2003[764]	TIVA (P/R) v I/A	PA,FC, campo cirúrgico (EVA, Boezaart), secura (EVA), perda de sangue	90	PA:SDE TIVA: FC mais baixa Campo cirúrgico melhorado Perda de sangue: SDE
Nekhendzy 2007[758]	Hiper v hipo v normocapnia	Perda de sangue Campo cirúrgico	180	Perda de sangue: SDE Campo cirúrgico: SDE Hipocapnia gp: Maior necessidade de anti-hipertensivos Aumento da perda de sangue com aumento do escore de tomografia, duração da cirurgia
Tirelli 2004[765]	TIVA (P/R) v I/F	PA, FC, campo cirúrgico (Boezaart)	64	Campo cirúrgico: melhor com TIVA FC, HA: SDE (tendência a ser menor na gp TIVA)
Wormald 2005[726]	TIVA (P/R) v S/F	PA, FC, campo cirúrgico (Boezaart)	56	TIVA: Campo cirúrgico: melhor Melhoria correlacionada independentemente com menor HA e FC
Ahn 2008[881]	S/R v P/R	Hb, perda de sangue Campo cirúrgico Pontuação L-M	40	Pontuação L-M alta P/R deu menos perda de sangue, melhor campo cirúrgico
Kaygusuz 2008[882]	D/R v I/R	HA, FC, Perda de sangue Campo cirúrgico Hora de extubação	63	Perda de sangue SDE Campo cirúrgico SDE Hora de extubação mais rápida com D/R
Yoo 2010[883]	TIVA (P/R) v S/R v D/R	PA, FC, campo cirúrgico	60	PA, FC, campo cirúrgico SDE
Brunner 2018[753]	TIVA (P/R) V IA (S/F) LM>12	Campo cirúrgico (Wormald) Perda de sangue Complicações SNOT 22	72	Tiva: Campo cirúrgico(Wormald):melhor Perda de sangue:melhor Complicações e SNOT22: SDE
Little 2018[754]	TIVA (P/R) v IA (D)	Campo cirúrgico (Wormald e Boezaart)	30	Campo cirúrgico (Wormald e Boezaart): melhor

Agentes intravenosos: F:fentanil; P:propofol; R:remifentanil. Agentes inalatórios: D:Desflurane; I:isoflurane; S:sevoflurano; PA, pressão arterial; TC, Tomografia computadorizada; FC, frequência cardíaca; LM, Lund-Mackay; SDE, sem diferença significativa; TIVA, anestesia intravenosa total; EVA, escala analógica visual, Adaptado de Timperley 2010[755].

ticamente mais benéfica do que a anestesia balanceada convencional, fornecendo uma diferença média na perda sanguínea de 75,3 mL e o uso de esteroides pré-operatórios é estatisticamente mais benéfico que o placebo, com uma diferença melhorada na perda sanguínea de 28 mL.

Em 2016 Boonmark e cols. [763] realizaram uma revisão Cochrane da hipotensão deliberada com propofol sob anestesia para cirurgia endoscópica funcional do seio (CENS). Apenas quatro estudos com 278 participantes preencheram os critérios de inclusão de um RC T que comparou o propofol com outras técnicas hipotensivas durante a CENS no que diz respeito à perda de sangue e condições operatórias em adultos e crianças [726, 764-766]. O desfecho primário foi perda total de sangue (PTS). Outros resultados incluíram qualidade do campo cirúrgico, tempo de operação, mortalidade em 24 horas, complicações e falha em atingir a pressão arterial alvo. A hipotensão deliberada com propofol não diminuiu o PTS (mililitros) quando comparada aos anestésicos inalatórios em crianças (um estudo; 70 participantes; evidência de qualidade muito baixa) ou adultos (um estudo; 88 participantes; evidência de qualidade moderada). O propofol melhorou o campo cirúrgico em menos de uma categoria em uma escala de 0 (sem sangramento) a 5 (sangramento grave) (diferença média -0,64, IC 95% -0,91 a -0,37; quatro estudos; 277 participantes; evidência de baixa qualidade), mas não houve diferença no tempo de operação (três estudos; 214 participantes; evidência de baixa qualidade). A falha na redução da pressão arterial no alvo foi menos comum no grupo propofol (taxa de risco de falha com propofol 0,24, IC 95% 0,09 a 0,66; um estudo; 88 participantes; evidência de qualidade moderada). Os autores concluíram que o uso de propofol para obter hipotensão deliberada provavelmente melhora o campo cirúrgico, mas o efeito é pequeno e a hipotensão deliberada com propofol não diminuiu o PTS e o tempo de operação. No entanto, como a maioria dos estudos incluiu poucos participantes e forneceu evidências de baixa qualidade, os resultados devem ser interpretados com cautela e são necessários ensaios clínicos randomizados com melhor potência.

A dexmedetomidina, um desses agentes recentes, é um agonista α2 seletivo, usado em combinação com anestesia geral por sua estabilidade sedativa, analgésica e hemodinâmica. Gupta e cols. [767] compararam dois grupos de 25 pacientes. Os pacientes

do grupo D receberam dexmedetomidina 1 µg / kg por 10 min, seguido de uma infusão de 0,4-0,7 µg / kg / h e os pacientes do grupo C receberam a mesma quantidade de solução salina. Os cirurgiões experimentaram um local cirúrgico ideal com sangramento mínimo e apenas sucção esporádica em 21 (84%) pacientes do grupo D, em comparação com nenhum paciente do grupo C, apesar da baixa pressão arterial sistêmica. Também os pacientes do grupo D precisavam de menos isoflurano para manter o sangue sistólico. Os autores concluíram que a dexmedetomidina é eficaz e segura no fornecimento de um campo cirúrgico "seco", juntamente com suas muitas vantagens inerentes à analgesia, sedação e efeito poupador de anestésico. Também foi associado a um tempo de recuperação mais longo, porém mais suave, da anestesia. No entanto, Kim e colegas [768] não encontraram melhora significativa no campo cirúrgico com uma infusão de dexmedetomidina em comparação com remifentanil, embora o tempo de extubação fosse significativamente menor. Dois ECRs anteriores [769, 770] mostraram uma infusão de dexmedetomidina de benefício quando a CENS foi realizado sob anestesia local ou sedação consciente. Qiao e cols. [771] também mostraram que o fármaco também é eficaz na forma atomizada intranasal, diminuindo significativamente a perda de sangue em uma média de 75 ml em comparação com 100 ml no grupo controle, otimizando a visualização do campo cirúrgico.

Em contraste, Karabayirli e cols. [772] compararam dexmedetomidina com remifentanil em dois grupos de 25 pacientes. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em sangramento intraoperatório, campo cirúrgico, necessidade de sevoflurano, taxas de náusea, vômito ou demanda por analgesia adicional. Esses autores concluíram que, para hipotensão controlada durante a CENS, a dexmedetomidina não apresentou benefícios adicionais em comparação ao remifentanil e foi associada a maior tempo de recuperação e escores de sedação no pós-operatório de primeira hora. A clonidina, outro agonista α2, também pode ser considerada. Uma comparação randomizada de um regime anestésico hipotensivo à base de clonidina vs remifentanil foi realizada durante a CENS em pacientes com RSCcPN e RSCsPN (n = 47) [773]. A avaliação das gravações em vídeo foi feita cegamente por um terceiro cirurgião não envolvido no atendimento ao paciente. Uma proporção significativamente menor de pacientes no braço da clonidina apresentou escores de Boezaart superiores a 2, com escores médios significativamente menores de Boezaart aos 60 e 120 minutos.

Uma revisão sistemática do uso de agonistas α2-adrenérgicos em 13 ensaios clínicos randomizados (n = 896 pacientes) avaliou a eficácia da clonidina, dexmedetomidina ou ambas [774]. Os ensaios clínicos randomizados mostraram consistentemente que os agonistas α2-adrenérgicos reduziram o sangramento e melhoraram a qualidade do campo cirúrgico durante a CENS. No entanto, a notificação de eventos adversos era frequentemente omitida.

Em outro ECR, também foi demonstrado que uma dose única pré-operatória única de 2,5 mg de fumarato de bisoprolol (um agente bloqueador β1-adrenérgico cardiosseletivo usado para tratar pressão alta e) também reduz significativamente a perda de sangue durante a cirurgia e melhorou a visualização do campo cirúrgico durante a CENS (n = 50) [775]. A infusão de esmolol, outro agente bloqueador β1-adrenérgico, também demonstrou melhorar os campos cirúrgicos durante a anestesia com sevoflurano para a CENS [761].

Outro método para obter hipotensão controlada são as infusões de sulfato de magnésio. Um ECR comparando sulfato de magnésio, diltiazem ou solução salina, administrado em bolus (n = 45), mostrou redução significativa na perda de sangue nos dois braços ativos [776]. No entanto, quando o sulfato de magnésio foi comparado com o remifentanil em um ECR de 104 pacientes submetidos à CENS, o remifentanil foi superior na redução do sangramento operatório, melhor visibilidade, menor tempo operatório e recuperação precoce com sedação pós-operatória mínima, permitindo que a CENS fosse realizada como um caso de um dia [777].

Embora a hipotensão controlada seja uma ferramenta importante para criar um campo cirúrgico ideal, seus efeitos sistêmicos devem ser monitorados de perto e ajustados de acordo com a operação. Também deve-se reconhecer que a hipotensão intraoperatória pode ser um fator de risco importante para várias complicações devido a lesão de órgão terminal, como acidente vascular cerebral perioperatório, disfunção cognitiva e insuficiência renal. Assim, seu nível deve ser definido de acordo com os riscos estratificados para cada paciente. O estudo POISE [778] revelou o impacto da hemodinâmica perioperatória nos eventos pós-operatórios. Uma incidência mais alta de acidente vascular cerebral pós-operatório em pacientes em uso de betabloqueadores foi enfatizada neste estudo, potencialmente devido à hipotensão que induzem. Bijker e cols. [779] consideraram a relação entre hipotensão intraoperatória e AVC no pós-operatório e descobriram que uma diminuição na pressão arterial média de mais de 30% desde o início e a duração cumulativa desses episódios foram associadas a um risco aumentado de AVC no pós-operatório. Em outro estudo, Futier e cols. [780] mostraram que o manejo da pressão arterial intraoperatória visando uma pressão arterial sistólica individualizada, de acordo com a pressão arterial em repouso dos pacientes, diminuiu as disfunções orgânicas no pós-operatório e complicações neurológicas.

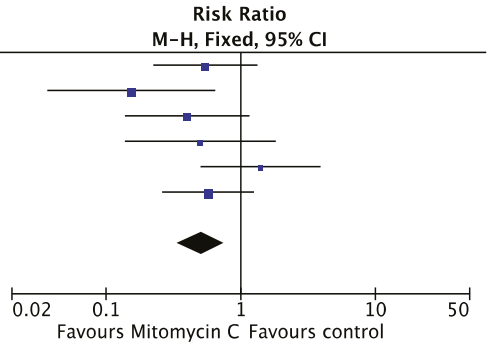
Di Mauro e cols. [781] consideraram a função da variação intraoperatória do volume sistólico no sangramento durante a CENS em 55 pacientes, ASA I a III. O sangramento intraoperatório foi avaliado pelo escore de Boezaart e, em uma ampla gama de parâmetros hemodinâmicos, foi encontrada apenas uma correlação negativa entre o sangramento cirúrgico e a variação do volume sistólico. Além disso, um ponto de corte de 12,5% na variação do volume sistólico é ideal para distinguir o grupo com melhor visibilidade cirúrgica do grupo com o pior. Em geral, o status pré-operatório do paciente, as necessidades cirúrgicas específicas e a vulnerabilidade dos órgãos finais devem orientar o controle da pressão arterial no perioperatório. O planejamento individualizado do alvo hemodinâmico perioperatório, baseado na cooperação estreita entre cirurgião e anestesista, é crucial, combinado com o monitoramento fisiológico preciso e contínuo.

Finalmente, existem alguns outros aspectos, como o modo de anestesia que pode impactar no campo cirúrgico. Gilbey e cols. (782) consideraram uma pequena coorte de 22 pacientes submetidos a CENS que foram designados aleatoriamente para serem ventilados durante a cirurgia sob anestesia geral por ventilação a jato de alta frequência ou ventilação por pressão positiva intermitente. Quando a qualidade do campo cirúrgico foi avaliada (escore de Boezaart) e a perda total de sangue foi medida, a anestesia geral por ventilação a jato de alta frequência reduziu significativamente a quantidade de sangramento intraoperató-

Figura 6.2.4.4. Gráfico florestal do efeito da mitomicina versus controle na formação de aderências após cirurgia dos seios.

Study or Subgroup	Mitomycin C Events	Total	Control Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
Konstantinidis 2014	6	39	11	39	18.6%	0.55 [0.22, 1.33]	2014
Venkatraman 2012	2	50	13	50	22.0%	0.15 [0.04, 0.65]	2012
Baradaranfar 2011	4	37	10	37	16.9%	0.40 [0.14, 1.16]	2011
Konstantinidis 2008	3	30	6	30	10.2%	0.50 [0.14, 1.82]	2008
Anand 2004	7	29	5	29	8.5%	1.40 [0.50, 3.90]	2004
chung 2002	8	55	14	55	23.7%	0.57 [0.26, 1.25]	2002
Total (95% CI)		**240**		**240**	**100.0%**	**0.51 [0.34, 0.76]**	
Total events	30		59				

Heterogeneity: Chi² = 6.71, df = 5 (P = 0.24); I² = 25%
Test for overall effect: Z = 3.29 (P = 0.0010)



rio e, assim, melhorou significativamente a qualidade do campo cirúrgico, possivelmente devido ao aumento do retorno venoso devido à menor taxa intratorácica, as pressões resultaram em menos sangramento e melhores condições operacionais. Não foi demonstrado que o uso de tampões faríngeos durante a CENS aumenta a dor pós-operatória, náusea ou vômito [783] em comparação com o não uso acondicionamento, enquanto um ECR em 47 pacientes mostrou superioridade por acondicionar a nasofaringe em vez de hipofaringe [784], mas a necessidade de tamponamentos de qualquer tipo foram amplamente substituídas pelo uso da máscara laríngea [785].

6.2.4.3 Desmopressina

Os benefícios da desmopressina intranasal na obtenção dos mesmos benefícios que os esteroides durante a CENS foram demonstrados em um ECR recente [786, 787].

6.2.4.4 Ácido tranexâmico

O ácido tranexâmico perioperatório foi avaliado em sete RCTS controlados por placebo, incluindo 562 participantes, em uma revisão sistemática de 2019 [788]. O tempo operatório (diferença média padronizada (DMP) = -0,60) e a perda sanguínea intraoperatória (DMP = -0,66) foram estatisticamente menores no grupo tranexâmico que no grupo placebo. Isso alcançou uma redução de mais de 100 ml na perda de sangue nos grupos de tratamento ativo. A qualidade do campo cirúrgico e a satisfação do cirurgião foram estatisticamente maiores no grupo de tratamento do que no grupo placebo. Por outro lado, não houve diferenças significativas nos perfis hemodinâmico e de coagulação dos dois grupos, e o ácido tranexâmico não teve efeito significativo nos eventos trombóticos em comparação ao placebo. O número relativamente pequeno de pacientes incluídos nos ensaios clínicos randomizados pode perder diferenças importantes em eventos adversos raros. Um grande estudo de coorte de base populacional, incluindo quase 45.000 pacientes submetidos a artroplastia de quadril, com alto risco de eventos tromboembólicos, não encontrou nenhuma diferença no risco de eventos tromboembólicos ou cardiovasculares ou morte[789]. Embora não haja estudos semelhantes especificamente em cirurgia nasosinusal, a ausência de risco aumentado não deve diferir daquela encontrada para artroplastia.

Em um estudo que avaliou o ácido tranexâmico intravenoso (ATX) e o ácido épsilon aminocapróico (AEAC) sobre sangramento e a qualidade do campo cirúrgico durante a CENS, foram observadas melhorias semelhantes na duração da cirurgia e no volume de perda de sangue nos grupos ATX e AEAC em comparação ao controle. A hemoglobina pós-operatória foi significativamente menor no grupo controle em comparação com o grupo AEA e o grupo AEAC e os grupos AEA e AEAC tiveram uma qualidade comparável melhorada do campo cirúrgico com a maioria dos pacientes classificados como graus 1 e 2 de acordo com a escala de Boezaart enquanto o grupo controle teve a maioria dos pacientes no grau 3 [790].

6.2.4.5. Mitomicina

A mitomicina C é um antibiótico isolado do caldo de Streptomyces caespitosus, que atua como um agente alquilante capaz de inibir a síntese de DNA. Tem também sido demonstrado inibir a proliferação de fibroblastos e a atividade, o que pode reduzir a formação de cicatriz. A MMC tópica tem sido utilizado em diversos locais da cirurgia otorrinolaringológica, como orelha, laringe e CENS. Um número significativo de ensaios clínicos randomizados foi realizado para avaliar o efeito da mitomicina na formação de sinéquias durante a cirurgia nasosinusal [791-799]. A maioria dos estudos utilizou 0,4 ou 0,5 mg / ml de mitomicina em um transportador, como cotonetes, neuropatties ou otowick, colocados no seio relevante por 4-5 minutos. Os pacientes foram avaliados entre uma semana e média de 15 meses. Seis estudos puderam ser incluídos em uma metanálise: houve um efeito positivo significativo da mitomicina versus controle na formação de sinéquias após cirurgia nasosinusal e RR 0,51 (IC95%: 0,34-0,76), 480 pacientes seis estudos, p = 0,001) (Figura 6.2.4.4.). No entanto, em alguns estudos, a diferença diminui ao longo do tempo [798].

Dois estudos avaliaram se a mitomicina poderia prevenir a estenose [793, 795]. Ambos concluíram que a mitomicina não foi capaz de melhorar o tamanho relativo por um longo período de tempo. Não foram observados eventos adversos.

Conclusão: A aplicação da mitomicina por 4-5 minutos no final da cirurgia evita sinéquias em comparação ao controle, mas não é capaz de melhorar o tamanho relativo dos óstios ao longo do tempo. Não foram observados eventos adversos. Com base na qualidade das evidências, o grupo diretor do EPOS2020 recomendam que a mitomicina possa ser usada para evitar a formação de sinéquias após a cirurgia nasosinusal.

6.2.4.4 Conclusão

Existem evidências de nível 1 de que as injeções pré-operatórias de anestésico local e vasoconstritor no canal palatino maior reduzem o sangramento intraoperatório na CENS e uma concentração de adrenalina 1: 80.000 é a mais eficaz. Quando usada topicamente, a adrenalina 1: 2000 mostrou superioridade hemostática sobre concentrações mais baixas.

A evidência é menos clara sobre se cocaína, lidocaína + oximetazolina ou tetracaína + oximetazolina é superior para anestesia local e vasoconstrição. Há evidências de nível I de que estratégias simples como o posicionamento do paciente na posição de Trendelenberg reverso e hipotensão controlada de forma mais complexa em uma base individualizada pode ser bem sucedida na redução do sangramento intraoperatório. O uso de propofol para obter hipotensão deliberada provavelmente melhora o campo cirúrgico, mas o efeito é pequeno, enquanto há evidências de nível 1 de que os agonistas α2adrenérgicos reduzem o sangramento e melhoram a qualidade do campo cirúrgico durante a CENS. No entanto, em geral, a literatura mostra que a TIVA é superior à IA na melhoria do campo cirúrgico e na redução da perda de sangue.

O grupo diretor do EPOS aconselha, com base nas evidências acima, a usar a TIVA e em colocar o paciente na posição reversa de Trendelenberg durante a CENS. A qualidade da evidência não permite um conselho sobre a melhor anestesia local e vasoconstrição.

6.2.5 Consentimento informado/informações do paciente em RSC

6.2.5.1 Consentimento informado na prática clínica

O consentimento informado *é "um processo para obter permissão antes de realizar uma intervenção de saúde em uma pessoa (ou para divulgar informações pessoais sobre ela)".*

Para que o consentimento seja válido, ele deve ser voluntário e informado, e a pessoa que consentir deve ter capacidade para tomar a decisão. Isso significa que o consentimento não deve ser influenciado pela pressão de outras pessoas e o indivíduo deve entender as informações que lhes são fornecidas. Eles devem receber informações sobre os benefícios e riscos do tratamento, se existem tratamentos alternativos e o que acontecerá se o tratamento não prosseguir.

O princípio do consentimento é uma parte importante da ética médica e do direito internacional dos direitos humanos, com implicações médicas jurídicas significativas. Isso é cada vez mais pertinente com o campo em expansão da genômica [800]. Lynn-Macrae e cols. [801] encontraram questões de consentimento informado em 37% dos 41 casos médico-legais que envolvem CENS, e essa questão permaneceu em 27% nos 10 anos seguintes (802). O advento da medicina de precisão ou personalizada enfatizou a interação médico-paciente, que se mostrou particularmente pertinente à rinossinusite crônica [803]. No Reino Unido, desde 2015, existe um dever estatutário de sinceridade de todos os profissionais de saúde de ser "aberto e honesto com os pacientes e suas famílias quando algo der errado que parece ter causado ou poderia levar a danos significativos no futuro" mesmo se ainda não foi realizado (804). Isso também teve um grande impacto no consentimento informado. O consentimento informado se aplica a todos os tratamentos, médicos e cirúrgicos, mas a cirurgia é mais proeminente na literatura, onde o equilíbrio entre benefício e risco pode ser mais evidente imediatamente [805].

O nível de detalhe fornecido para qualquer procedimento específico varia consideravelmente de país para país e de instituição para instituição [806, 807]. Tradicionalmente, o "padrão do paciente prudente", no qual o médico revela todos os riscos deve ser considerado um paciente razoavelmente prudente, consideraria material sua decisão de submeter-se ou recusar um procedimento específico" muitas vezes foi adotado [807, 808]. Ao discutir a cirurgia endoscópica para uma condição CENS inicialmente não fatal, como a RSC, as complicações variam de leve a catastrófica, o que anteriormente dificultava o processo de consentimento. Uma pesquisa americana há quase 20 anos descobriu que 60% dos cirurgiões que responderam discutiam com os pacientes no pré-operatório os riscos que provavelmente ocorreriam em 1% ou mais dos casos [806]. Contudo, especificamente a maioria mencionou fístula liquórica (99%), sangramento (97%), lesão orbital (97%) e infecção (85%), enquanto 40% discutiram comprometimento do olfato, acidente vascular cerebral (18%), infarto do miocárdio (8%) e 28% de morte. Na última década, uma abordagem mais 'centrada no paciente' evoluiu à medida que estudos demonstram que a maioria dos pacientes submetidos a procedimentos otorrinolaringológicos espera receber informações sobre todas as complicações [808, 809] (consulte a seção 6.2.1.20.). Curiosamente, quando Wolf e cols. repetiram sua pesquisa em pacientes, 69% queriam ser informados sobre qualquer risco que ocorresse com uma frequência de 1% ou mais, mas para as complicações específicas, 83% queriam saber sobre danos orbitais e fístulas liquóricas, 76% cirurgia de revisão, 74% comprometimento do olfato, 73% de sangramento e infarto do miocárdio e 72% de acidente vascular cerebral, destacando uma discrepância de prioridades [807]. No Reino Unido, o caso do Montgomery vs. Lanarkshire Health Board 2015 [810] estabeleceu que os pacientes devem ter todas as informações disponíveis no pré-operatório, não o que o médico acha que deveria saber. Em alguns aspectos, CENS e imperativo legal de explicar todas as complicações facilita a situação, por mais angustiante que seja para o paciente. Também cabe ao cirurgião discutir seus próprios resultados, e complicações no contexto de seus pares.

Estudos mostraram que a idade e o status educacional afetam o consentimento, com o ensino superior e a idade mais jovem melhorando a compreensão e a retenção de informações [809, 811-814]. Da mesma forma, esses fatores também estão associados a um desejo crescente de conhecer as complicações associadas à menor incidência, independentemente de sua gravidade [812].

Qualquer que seja o processo de consentimento informado, após um período relativamente curto, muitos pacientes têm pouca recordação das informações fornecidas, o que é importante quando pode haver um intervalo significativo entre o consentimento e um procedimento eletivo [808, 809, 815]. Aremu e cols. [816] mostraram que apenas 51% lembraram complicações de procedimentos otorrinolaringológicos comuns, inclusive para RSC, após uma média de 21 dias. Isso foi significativamente melhorado para 62% se uma apostila também foi fornecida. O tempo gasto no consentimento cirúrgico também é um importante preditor de compreensão e é maximizado quando leva entre 15 e 30 minutos, embora em procedimentos não otorrinolaringológicos [817].

Os médicos percebidos pelos pacientes como preocupados, acessíveis e dispostos a se comunicar, pelo menos em obstetrícia, são menos propensos a serem processados [818]. Nos EUA e em outros lugares, muitos médicos levarão o paciente para uma visita pouco antes da cirurgia e obterão consentimento para melhorar a recuperação dos riscos. Outros obtêm consentimento no dia da cirurgia, embora em alguns países como o Reino Unido, os médicos sejam incentivados ou obrigados a obter consentimento com mais de 24 horas de antecedência da cirurgia e, definitivamente, antes que uma pré-medicação

seja dada no dia da cirurgia. Uma proporção variável de pacientes (8-66%) também buscará mais informações além daquilo que agora é bastante facilitado pela Internet [808, 809]. Embora algumas vezes contribua com informações erradas, alguns problemas relacionados ao consentimento podem ser melhorados pelo uso da tecnologia moderna. Uma melhora precoce significativa no recall de risco geral foi demonstrada em pacientes que completaram um módulo educacional de consentimento multimídia em comparação com um grupo controle, embora essa a diferença não tenha sido encontrada 3-4 semanas depois [819]. Qualquer que seja o ambiente, o processo de consentimento é bastante fortalecido por uma documentação cuidadosa e os formulários individuais de lista de verificação são recomendados por muitos autores [820]. Bagnall e colegas [821] realizaram uma revisão sistemática da literatura sobre obtenção de consentimento, combinada com entrevistas semiestruturadas, para identificar os principais componentes do procedimento de consentimento cirúrgico. Foram identificados 33 componentes, dentre os quais os mais citados, explicando o diagnóstico e o procedimento, riscos gerais e específicos, avaliando a capacidade mental do paciente para dar consentimento e oferecendo opções alternativas. Menos comum foi a divulgação dos resultados para o mesmo procedimento pelo cirurgião individual e por outros. A necessidade de um melhor treinamento nessa área foi destacada. Os membros do painel do EPOS fizeram comentários sobre o consentimento informado em seus respectivos países. A seguir, havia sistemas e legislação similares aos do Reino Unido: Austrália, Canadá, China, Nova Zelândia, Cingapura e EUA. Na Suécia e na Dinamarca, o consentimento por escrito não é necessário antes de um procedimento cirúrgico. Este também é o caso na Holanda, onde a Lei do Contrato de Tratamento Médico da Holanda (WGBO) regula os direitos do paciente. Esta lei estabelece que os pacientes têm direito a informações e que devem dar permissão para o tratamento. A WGBO também regula a privacidade do paciente, o direito a uma segunda opinião, o direito dos pacientes de visualizar seus próprios registros médicos e a representação dos pacientes, caso não possam decidir por si mesmos. Além disso, a WGBO exige que os profissionais de saúde mantenham um registro médico, mas a lei não determina exatamente o que deve ser discutido, nem a porcentagem de complicações fornecidas. Da mesma forma, na Grécia e na Dinamarca, não existe documentação nacional uniforme e apenas as complicações que ocorrem com mais de 1% são geralmente discutidas. Como no Reino Unido, o consentimento deve ser dado pelo menos 24 horas antes da cirurgia. Em vários países, por exemplo, Brasil e Espanha, a sociedade otorrinolaringológica nacional, geralmente com contribuições legais, fornece modelos para consentimento de seus membros. Isso geralmente inclui explicações da operação (indicações, técnica, consequências da cirurgia, possíveis complicações e cuidados pós-operatórios). O formulário é assinado pelo paciente e pelo cirurgião. Muitos países já adotaram a lista de verificação da OMS [www. WHO. int], que exige que o consentimento informado tenha sido dado e assinado por ambas as partes, sem o qual a operação não pode prosseguir. Na Espanha, o consentimento informado assinado nem sempre é considerado suficiente e, em alguns casos de julgamento, a evidência de interação física entre paciente e médico é considerada necessária. Como consequência, os médicos são fortemente encorajados a fazer comentários manuscritos sobre a discussão que ocorreu.

A maioria dos formulários de consentimento inclui seções para menores / pais / responsáveis e pessoas com problemas de linguagem. No caso de crianças, alguns países como a Grécia exigem a assinatura de ambos os pais. Para questões linguísticas, o nome e a assinatura do tradutor também são necessários para significar que o paciente entendeu o procedimento.

Vários entrevistados comentaram que, desde que o o Regulamento Geral de Proteção de Dados da União Europeia foi implementado em maio de 2018, isso levou a uma maior complexidade da documentação do consentimento, particularmente no que diz respeito a quaisquer implicações de pesquisa [822, 823].

6.2.5.2 Consentimento informado em pesquisa

Após a declaração de Helsinque em 1975 [824], o próximo grande marco na proteção de pacientes voluntários para pesquisa médica foi a introdução das diretrizes de Harmonização Clínica Internacional de Boas Práticas Clínicas em 1996 [825]. Com relação ao processo de consentimento nessa estrutura, as diretrizes estipulam os seguintes parâmetros:

"Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada sujeito em potencial deve ser adequadamente informado sobre os objetivos, métodos, benefícios previstos e riscos potenciais do estudo e o desconforto que isso possa acarretar. Ele ou ela devem ser informados de que têm liberdade de abster-se de participar do estudo e que ele ou ela é livre para retirar seu consentimento à participação a qualquer momento. O médico deve obter o consentimento informado, livre e esclarecido, de preferência por escrito ".

" Ao obter o consentimento informado para o projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cauteloso se o sujeito estiver em um relacionamento dependente com ele ou ela ou consentiu sob coação. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico que não seja envolvido na investigação e que é completamente independente dessa relação oficial ".

"Em caso de incompetência legal, o consentimento informado deve ser obtido do responsável legal, de acordo com a legislação nacional. Quando a incapacidade física ou mental impossibilitar a obtenção do consentimento informado ou, quando o sujeito for menor de idade, a permissão do parente responsável substitui o de acordo com a legislação nacional. Sempre que o filho menor puder dar seu consentimento, o consentimento do menor deve ser obtido além do consentimento do responsável legal do menor ".

Em algumas instituições nos EUA, o consentimento infantil é referido como "consentimento" e geralmente é obtido de crianças acima de sete anos de idade.

Tanto no diagnóstico quanto na pesquisa futura, especialmente nos campos da genética e da genômica, onde a big data pode ser compartilhada ou publicada, a proteção de dados é obrigatória e tem sido objeto de inúmeras publicações [826-830].

Trecho da Diretriz ICH E6 para Boas Práticas Clínicas: Explicação do consentimento informado

Tanto a discussão do consentimento informado quanto o formulário de consentimento informado e qualquer outra informação por escrito a ser fornecida aos sujeitos devem incluir explicações do seguinte:

a) Que o estudo envolve pesquisa.
b) O objetivo do julgamento.
c) O (s) tratamento (s) experimental (ais) e a probabilidade de atribuição aleatória para cada tratamento.
d) Os procedimentos de julgamento a serem seguidos, incluindo todos os procedimentos invasivos.
e) As responsabilidades do sujeito.
f) Os aspectos do estudo que são experimentais.
g) Os riscos ou inconvenientes razoavelmente previsíveis para o sujeito e, quando aplicável, para um embrião, feto ou lactente.
h) Os benefícios razoavelmente esperados. Quando não houver benefício clínico pretendido, o sujeito deve ser informado disso.
i) O (s) procedimento (s) alternativo (s) ou curso (s) de tratamento que podem estar disponíveis para o sujeito e seus importantes benefícios e riscos potenciais.
j) A compensação e / ou tratamento disponível para o objeto em caso de lesão relacionada ao estudo.
k) O pagamento antecipado proporcional *, se houver, ao sujeito pela participação no estudo.
l) As despesas antecipadas, se houver, ao sujeito pela participação no estudo.
m) Que a participação do sujeito no julgamento é voluntária e que o sujeito pode recusar-se a participar ou se retirar do estudo, a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios aos quais o sujeito tem direito.
n) Que o (s) monitor (es), o (s) auditor (es), o IRB / IEC ** e a (s) autoridade (s) reguladora (es) terão acesso direto aos registros médicos originais do sujeito para verificação dos procedimentos de ensaios clínicos e / ou dados, sem violar a confidencialidade do sujeito, na extensão permitida pelas leis e regulamentos aplicáveis e que, assinando um formulário de consentimento informado, o sujeito ou o representante legalmente aceitável do sujeito autorize esse acesso.
o) Os registros que identificam o sujeito serão mantidos em sigilo e, na medida do permitido pelas leis e / ou regulamentos aplicáveis, não serão disponibilizados ao público. Se os resultados do estudo forem publicados, a identidade do sujeito permanecerá confidencial.
p) Que o sujeito ou seu representante legalmente aceito seja informado em tempo hábil se houver informações disponíveis que possam ser relevantes para a vontade do sujeito de continuar participando do estudo.
q) A (s) pessoa (s) a entrar em contato para obter mais informações sobre o estudo e os direitos dos sujeitos do estudo e a quem entrar em contato em caso de lesão relacionada ao estudo.
r) As circunstâncias previsíveis e / ou razões pelas quais a participação do sujeito no estudo pode ser encerrada.
s) A duração esperada da participação do sujeito no estudo.
t) O número aproximado de sujeitos envolvidos no estudo.

* Atenção. Alguns países, como a Espanha, não permitem pagamentos aos participantes em estudos clínicos.

** Documentos semelhantes são produzidos em outros países e referem-se às autoridades reguladoras relevantes, como o FDA (Federal Dru gs Administration nos EUA).

6.2.6 Treinamento em cirurgia

Como em outras áreas cirúrgicas, o treinamento para a CENS envolve estudos pessoais, usando uma variedade de materiais, desde livros didáticos a recursos on-line (anatomia, fisiopatologia etc.), palestras, rodadas clínicas, bolsas clínicas e modelos físicos [831]. O uso de técnicas audiovisuais durante a CENS permite que os estagiários observem diretamente seus professores em telas que compensam a impraticabilidade de assistir como ocorreu em cirurgias abertas [832]. Além disso, os professores podem supervisionar todas as etapas cirúrgicas de seus alunos na tela e fornecer instruções e comandos focados. Sandhaus e cols. propuseram uma terminologia padronizada de comandos para facilitar o entendimento dos treinandos sobre o que eles deveriam fazer, a fim de executar claramente etapas cirúrgicas únicas [833].

Um benefício adicional ao treinamento aprimorado visualmente é o uso da navegação intraoperatória para integrar o conhecimento da anatomia endoscópica e da TC. Isso é particularmente importante na RSCcPN, onde a anatomia nasossinusal pode ser distorcida pela doença e por cirurgias anteriores. Foi demonstrado que o senso de direção e orientação durante a cirurgia foi aprimorado, sendo este último um fator crítico no treinamento [834]. Entretanto, especialmente em estagiários inexperientes, deve-se considerar o excesso de confiança e dependência do sistema e a superestimação de risco [835].

Técnicas de CENS também podem ser praticadas através de dissecções em cadáver [836]. Um entendimento da visão endoscópica da anatomia nasossinusal é essencial e, em particular quando congelado e fresco, os cadáveres oferecem uma simulação ideal de cirurgia real, embora o próprio tecido do pólipo não possa ser simulado em cadáveres. No entanto, o manuseio de instrumentos elétricos e possíveis complicações pode ser praticado em cadáveres, e as dissecções podem ser avaliadas de várias maneiras (por exemplo, TCs pré e pós-dissecção) para melhorar os resultados do treinamento [837]. As deficiências das dissecções cadavéricas são os custos e a disponibilidade limitada em certos centros e países. Apesar disso, muitos cursos de dissecção são realizados em todo o mundo.

Uma alternativa mais acessível e mais barata à dissecção cadavérica humana são modelos animais, como cabeças de ovelha ou cordeiro, modelos humanos sintéticos e dissecção de treinamento em simulador [838]. Apesar do fato de que a anatomia dos seios da ovelha difere da anatomia humana, suas semelhanças são apropriadas para treinar habilidades cirúrgicas, manipulação de instrumentos, visualização e orientação com os passos endoscópicos e a dissecção pode ser praticada especialmente quando as etapas de treinamento padronizados são aplicadas [839-841]. Além da dissecção cadavérica, foram introduzidos modelos sintéticos de cabeças humanas e do trato nasossinusal como o SIMONT (Sinus Model OtorrinoNeuroTrainer). Aqui modelos anatômicos de silicone / plástico baseados na anatomia da TC foram criados para treinar a CENS [842]. A vantagem aqui reside na disponibilidade e reprodutibilidade, bem como na avaliação de diferentes tarefas realizadas pelos residentes [843]. Uma desvantagem desses modelos é que o feedback tátil da composição do tecido, como a mucosa, não pode ser simulado. No entanto, esses modelos podem ser combinados com amostras de animais para simular complicações cirúrgicas, como lesão da artéria carótida e seu manejo. As ar-

térias carótidas de ovelhas anestesiadas dissecadas e aderidas ao modelo S.IM.ONT podem ser feridas para criar cenários de sangramento ao vivo [619]. Assim como os cadáveres, os custos de produção desses modelos precisam ser considerados. Para superar essas deficiências, a impressão 3D pode ser uma alternativa futura, onde o sistema de nasossinusal é impresso de acordo com a anatomia da TC e vários materiais são utilizados para simular a diferença entre, por exemplo, osso e mucosa [844], oferecendo treinamento barato e reproduzível antes de um caso cirúrgico específico [844, 845].

Os simuladores de realidade virtual são outra ferramenta para ensinar e aprender CENS e não dependem de cadáveres e modelos que permitem acesso quase ilimitado. Os primeiros simuladores apareceram no final dos anos 90 e foram combinados com modelos de cabeça para simular o trabalho através das fossas nasais e poderiam ser combinados com braços mecânicos no endoscópio e instrumentos para feedback tátil. As etapas cirúrgicas podem ser seguidas em um ambiente programado por realidade virtual no monitor [846, 847]. Os avanços na tecnologia computacional levaram a uma representação gráfica mais detalhada da anatomia 3D e à implementação de vários programas de treinamento [831, 848]. Além disso, é possível simular instrumentos, como microdebridadores, irrigação e outras ferramentas que podem ser ativadas por pedais semelhantes à cirurgia na vida real [849]. Exemplos de simuladores nasossinusaisde realidade virtual são o Simulador Endoscópico de Cirurgia Madura Sinusiana: ES3, Simulador de Endoscopia Nasal: NES, Voxel-Man SinuSurgery e o Dextroscópio [850, 851]. A validade desses simuladores foi estudada comparando-se o desempenho cirúrgico de dois grupos após o treinamento com simuladores versus o treinamento convencional com materiais [852] ou o conhecimento anatômico nasossinusal após o treinamento com simulador de realidade virtual versus manuais [853]. Apesar dos avanços tecnológicos adicionais, os simuladores de realidade virtual ainda precisam de mais melhorias para se aproximar das condições da vida real ou dos cadáveres, mas são considerados uma ferramenta adicional útil no treinamento cirúrgico [849]. O treinamento da orientação espacial e a manipulação mecânica de instrumentos e endoscópios são considerados mais importantes que o feedback tátil em simuladores [834]. Até o momento, a qualidade das evidências nos estudos de validação ainda é baixa.

Além disso, nenhum estudo se concentra nos resultados após a cirurgia correlacionados ao treinamento prévio em realidade virtual [854, 855].

6.2.7 Medicação perioperatória

6.2.7.1 Introdução

Os medicamentos podem ser administrados antes, durante ou após a cirurgia. Uma visão geral dos medicamentos para a RSC em geral é apresentada no capítulo 6.1. Os medicamentos administrados antes da cirurgia para melhorar o campo cirúrgico são discutidos em 6.2.1.2., Os medicamentos perioperatórios e as medidas para melhorar o campo cirúrgico durante a cirurgia são discutidas em 6.2.4. Este capítulo discutiu o efeito do tratamento perioperatório no período imediatamente após a cirurgia.

6.2.7.2 Antibióticos

6.2.7.2.1 Resumo dos dados

Houve quatro ensaios clínicos randomizados investigando antibióticos no pós-operatório de curto prazo após a CENS, incluindo três estudos controlados por placebo (Tabela 6.2.7.1). Antibióticos de curto prazo foram definidos como menos de 30 dias de tratamento. Até o momento, não houve estudos de antibióticos pré-operatórios de curto prazo. Nenhum dos estudos [539, 856-858] mostrou diferenças entre antibióticos versus placebo / controle, além de uma redução de curto prazo nos sintomas de obstrução nasal e rinorréia no dia 5 no pós-operatório e pontuações endoscópicas POSE mais baixas nos dias 5 e 12 no estudo de Albu [857]. Após a interrupção dos antibióticos, não foram observadas diferenças. Não foi possível incluir os ensaios em uma metanálise. Jiang [539] comparou amoxicilina / ácido clavulânico a nenhum tratamento após a CENS e mostrou que a taxa de cultura bacteriana se tornou mais alta após a CENS no grupo antibiótico, mas que a taxa de sensibilidade dos antibióticos à amoxicilina / ácido clavulânico não mudou. Nenhuma alteração foi vista no grupo controle. Um estudo de Huvenne e cols. avaliaram o efeito da colocação de um stent de liberação de doxiciclina no etmoide em 10 pacientes com RSC pós-operatório e mostraram que os stents de liberação de doxiciclina melhoraram significativamente a qualidade de cicatrização pós-operatória após CENS e reduziram as concentrações de MMP-9 e a colonização bacteriana localmente [469].

6.2.7.2.1 Conclusões

O uso de antibióticos no pós-operatório em quatro estudos controlados por placebo em 371 pacientes não mostrou diferença significativa nos resultados clínicos objetivos ou subjetivos em comparação aos controles, mas esses estudos podem ter sido insuficientes para detectar um benefício. Com base na baixa qualidade das evidências atuais, o grupo diretor do EPOS2020 não pode aconselhar sobre o uso de antibióticos no pós-operatório de curto prazo após a CENS. Há uma necessidade de ensaios clínicos randomizados de grande escala para responder a essa pergunta muito relevante na prática diária. Também são necessários estudos para avaliar o efeito de antibióticos pré-operatórios de curto prazo.

O uso de corticosteroides perioperatórios reduz a perda de sangue e o tempo de operação e melhora a qualidade do campo cirúrgico.

6.2.7.3 Corticosteroides perioperatórios

Os estudos que avaliam o efeito dos corticosteroides no período perioperatório podem ser divididos em estudos que avaliam o efeito do tratamento durante a cirurgia e em estudos que avaliam o período pós-operatório. Os estudos que avaliam o efeito dos corticosteroides durante a cirurgia são discutidos no capítulo 6.2.1.2.

6.2.7.3.1 Resumo dos dados de efeito dos corticosteroides perioperatórios no estado pós-operatório da doença na RSC

Ao lado do efeito direto dos corticosteroides perioperatórios durante a cirurgia, pode-se perguntar se é útil administrar corticos-

Tabela 6.2.7.1. Antibióticos pós-operatórios de curto prazo em RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Albu 2010[857]	EDCCP	75 pacientes com RSC (40 RSCcPN)	• Amoxicilina + clavulanato 625 mgs duas vezes por dia durante 14 dias (No.40) • Placebo duas vezes por dia durante 14 dias (n=35)	• Questionário de sintomas dias 5, 12, 21 e 30 • Pontuação da endoscopia perioperatória (POSE) no dia 5, 12,21 e 30 • Exame endoscópico no dia 5 até todas as crostas de sangue resolvida	Amoxicilina + clavulanato versus placebo resultou em: • Pontuações significativas mais baixas para obstrução nasal e descarga nasal no pós-operatório 5 • Pontuações significativas mais baixas do POSE nos dias 5 e 12 • Não houve diferença estatística entre os grupos nos escores globais dos sintomas ou nos escores pose em 21 ou 30 dias • Os pacientes que apresentaram crostas sanguíneas dentro de 12 dias após a cirurgia foram menos no grupo tratado com antibióticos em comparação com o grupo placebo (p=0,02)
Schalek 2009[856]	EDCCP	23 pacientes com RSC	• Amoxicilina + clavulanato, quinolona ou co-trimoxazol por 3 semanas (n=13) • Placebo por 3 semanas (n=10)	• SNOT-22 (tradução tcheca) aos 3 e 6 meses • Escores específicos de sintomas clínicos aos 3 e 6 meses • Pontuação endoscópica em 3 e 6 meses	• Nenhuma diferença estatisticamente significante nos escores de qualidade de vida SNOT-22, escore médio de sintomas ou escores endoscópicos em comparação com placebo aos 3 e 6 meses • Escores endoscópicos médios após 3 meses se aproximaram da significância (p=0,056) • Não houve diferença estatística em relação a qual antibiótico em particular foi usado
Jiang 2008[539]	ECR	71 pacientes com RSC	• Amoxicilina + clavulanato 375 mgs três vezes por dia durante 3 semanas (n=31) • Sem tratamento (n=40)	• Sintomas de rinossinusite na semana 3 • Taxa de sensibilidade a antibióticos na semana 3 • Taxa de cultura na semana 3 • Pontuações endoscópicas na semana 3	• Não há diferença significativa nos resultados subjetivos ou objetivos de curto prazo da RSC 3 semanas após a cirurgia sinusal endoscópica • As taxas de cultura bacteriana aumentaram no grupo de estudo após a CENS (38,7% vs. 61,3%, p=0,014), mas nenhuma diferença significativa na sensibilidade a antibióticos amoxicilina/clavulanato
Annys 2000[858]	EDCCP	202 pacientes com RSC	• Axetil Cefuroxime 250 mgs duas vezes por dia (n=101) • Placebo duas vezes por dia; todos os pacientes receberam soro fisiológico nasal e corticosteroides nasais (n=101)	• Sintomas • Endoscopia nasal	• Sem diferença significante entre os grupos

EDCCP,estudo Duplo Cego Controlado por Placebo; RSC, rinossinusite crônica; RSCcPN, rinossinusite crônica com pólipos nasais; ECR, Ensaio controlado randomizado; SNOT-22, Teste de Resultado Sino-Nasal-22; POSE, Pontuação de Endoscopia sinusal perioperatória.

teroides (intranasais) após a cirurgia para prevenir recorrência da doença / reduzir os sintomas após a cirurgia. Onze trabalhos em 10 estudos avaliaram o efeito dos corticosteroides iniciados no período perioperatório sobre os sinais e sintomas da doença nas semanas-anos após a cirurgia (Tabela 6.2.7.2).

Três estudos [76, 77, 83] avaliaram o efeito dos corticosteroides perioperatórios na QV pós-operatória usando diferentes medidas de desfecho. Dois estudos [76, 77] avaliaram a qualidade de vida geral cinco semanas após a cirurgia e não encontraram impacto no pós-operatório do diproprionato de fluticasona sobre a qualidade de vida geral, embora um estudo [76, 77] tenha encontrado um impacto no resumo do componente mental e em três domínios do SF-36.

Três estudos avaliaram a proporção de pacientes com recidiva livre aos nove meses, embora a recidiva tenha sido definida de forma diferente. Ao combinar os três estudos (n=284 pacientes) em uma metanálise, não foi observado impacto significativo na proporção de pacientes sem recidiva aos nove meses RR 1,33 (IC 0,59-2,98), p = 0,49 (Figura 6.2. 7.1)

Seis estudos avaliaram os sintomas [92, 93, 95, 105, 859]. Cinco estudos não encontraram diferenças nos escores dos sintomas [92, 93, 95, 105]. Um estudo avaliando apenas o bloqueio nasal e espirros, encontrou uma diferença no espirro [859]. Dois estudos podem ser combinados em uma metanálise e não mostraram redução significativa na sintomatologia no grupo tratado com corticosteroide versus o grupo placebo MD 1.2 (IC -1.1.4 -3.54), dois estudos, 201 pacientes, p = 0,31) (Figura 6.2.7.2).

Quatro estudos avaliaram um escore de pólipo nasal. Três estudos não mostraram diferença entre o tratamento com corticosteroides e o placebo [93, 95, 105]. O estudo de Rowe-Jones mostrou uma redução significativa na pontuação do pólipo nasal após um e cinco anos de uso de corticosteroides nasais versus placebo. Os estudos não puderam ser combinados em uma metanálise.

Tabela 6.2.7.2. Efeito do tratamento corticosteroide versus placebo no pós-operatório.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Nordin 2013[76]	EDCRCP	60 RSCcPN pós-operatório	• GNPF perioperatório 400µg por 14 semanas (n=26) • Placebo perioperatório por 14 semanas (n=34)	• Qualidade geral de vida, utilizando o Cronograma Geral de Bem Estar (0-110, 14 perguntas com escala de 6 pontos e 4 perguntas com escala de 11 pontos) nas semanas 4 e 5	Em 5 semanas, ambos os grupos aumentaram em pontuação geral de qualidade de vida em uma medida semelhante sem diferença
Vento 2012[105]	EDCRCP	RSCcPN, pós-operatório	• Acetonida Triamcinolona pós-operatório spray nasal 220µg / dia 2 de 55µg, por 9 meses, (n=30) • Spray placebo pós-operatório por 9 meses (n=30)	• Melhora do escore dos sintomas (0-3, 10 sintomas) no mês 3, 6, 9 • Redução do escore do pólipo nasal (0-3) no mês 3, 6, 9 • Recorrência de pólipos a 9 meses • Eventos adversos	Triamcinolona pós-operatório versus placebo resultou em: • Não há diferença na melhora dos sintomas • Não há diferença na redução do escore de pólipo nasal • Redução do tamanho/crescimento do pólipo em pacientes com DREA aos 3 meses, mas não 6 e 9 meses • Nenhum evento adverso grave relatado.
Rotenberg 2011[83]	EDCRCP	64 RSCcPN (DREA) pós-operatório (60 analisados)	• Irrigação budesonida 60ml/ narina 500µg • (total de 1000µg) por 52 semanas (Nº 20) • Irrigação salina 60ml/ narina e spray de budesonida 64µg/ narina (total de 256µg) por 52 semanas (No.19) • Irrigação salina sozinha por 52 semanas (n=21)	• Qualidade de vida (SNOT-21 (0-105) a 6,12 meses) • Pontuação de endoscopia (LK (0-12) em 6,12 meses) • Pontuação da TC(pontuação LM (0-24) em 6,12 meses) • Eventos oculares (PIO em 6,12 meses) • Eixo AHP (HACT (normal/ anormal) aos 6,12 meses)	• Os resultados de pontuação SNOT-21, LK e LM de ambos os grupos de intervenção não foram diferentes do grupo placebo em tempo de 6 e 12 meses (o nível de significância foi definido em p<.0167) • O nível IOP e HACT não foram alterados em tempo de 6 e 12 meses
Olsson 2010[77]	EDCRCP	68 RSCcPN, pós-operatório	• GNPF perioperatório 400µg duas vezes ao dia, por 10 semanas (Nº 30) • Placebo perioperatório por 10 semanas (n=38)	• Qualidade de vida relacionada à saúde (SF-36, 0-100, 8 domínios da saúde) na semana 5 após cirurgia sinusal	• Às 5 semanas após a cirurgia sinusal não houve efeito sobre o SF36 total, mas melhora significativa no grupo GNPF do resumo do componente mental e 3 domínios (papel físico, vitalidade, funcionamento social)
Ehnhage 2009[95]	EDCRCP	68 RSCcPN (52 avaliados) pós-operatório	• GNPF perioperatório 400µg por 10 semanas (n=23) • Placebo perioperatório por 10 semanas (n=29)	• Escore de sintomas (3 sintomas, cada pontuação 0-3) melhora em 10, 17 semanas • Pontuação do Pólipo Nasal (0-3) redução em 4, 6, 10, 17 semanas • Eventos adversos	• Não houve diferença entre fluticasona e placebo na melhora dos sintomas e redução do pólipo nasal em 10 e 17 semanas • Não houve diferença em eventos adversos
Jorissen 2009(93)	EDCCP	DBPCT 99 pacientes com RSCcPN e CENS (67 avaliados)	• Betametasona de 2mg diária por 7 dias seguido por mometasona spray nasal 200µg duas vezes por dia durante seis meses (n=35) • Placebo diário por 7 dias seguido de placebo nasal duas vezes por dia durante seis meses (n=32)	Em 1 e 2 semanas e 1, 2, 4 e 6 meses no pós-operatório • Pontuação total de sintoma(EVA) • Pontuação da endoscopia nasal (0-14) • Escore de combinação endoscópica (para inflamação, edema e pólipos) • % sujeitos que precisaram medicação de resgate	Com 1 e 2 semanas e 1, 2, 4 e 6 meses: • Não há diferença significativa no escore total dos sintomas, endoscopia nasal ou % dos indivíduos que precisaram medicação de resgate • Redução significativa no escore de combinação endoscópica em 1,2 semanas e 1 e 2 meses
Stjarne 2009[114]	EDCRCP	162 RSCcPN pós-operatório	• SNFM pós-operatório 200µg por 8 semanas (n=80) • Placebo pós-operatório por 8 semanas (n=82)	• Tempo para recidiva de pólipo em 24 semanas • Eventos adversos	• Com 24 semanas de acompanhamento, o uso pós-operatório furoato de mometasona, 200 µg uma vez por dia, proporcionou um tempo estatisticamente significativo para recaída dos pólipos nasais do que com placebo • A frequência dos efeitos adversos com mometasona e placebo foram comparáveis
Wright 2007[381]	EDCCP	26 pacientes com RSCcPN e CENS	• Prednisona 30 mgs diárias durante 5 dias pré-operatórios e 9 dias pós-operatório (n=11) • Placebo diário durante 5 dias pré-operatórios e 9 dias pós-operatórios(n=15)	• Medido em 2, 4, 12 e 26 semanas: • Sintomatologia geral • Sintomas separados • Pontuação LK • Pontuação POSE	O tratamento com corticoide oral em comparação com o placebo resultou em: • Não há diferença nos sintomas totais e/ou separados • Melhor pontuação LK em 2, 4, e 26 semanas • Melhor pontuação POSE em 2 semanas
Rowe-Jones 2005[92]	EDCCP	109 pacientes com RSC (77 RSCcPN) com CENS (72 avaliados após 5 anos)	• SNPF 200 mcg duas vezes por dia (n=40) • Placebo duas vezes por dia (n=32)	• Avaliação anual de: • Como você se sente hoje (EVA) • Sintomas totais (EVA) • Pontuação de pólipo nasal • Pontuação de Edema • Pontuação de descarga • Olfação • Volume nasal (rinometria acústica)	• O tratamento com SNPF resultou em: • Não há diferenças significativas nos sintomas totais em 1 e 5 anos de seguimento • Diferença significativa em 1 e 5 anos no escore de endoscopia nasal e volume total nasal

Tabela 6.2.7.2. Efeito do tratamento corticosteroide versus placebo no pós-operatório. (continuado)

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Dijkstra 2004[111]	EDCCP	162 pacientes com RSC (55 RSCcPN) com CENS	• SNPF 800 mgs duas vezes por dia durante 1 ano (n=54) • SNPFS 400 mgs duas vezes por dia durante 1 ano (n=54) • placebo duas vezes por dia durante 1 ano (n=54)	Durante um ano: • Recidiva ou doença persistente	Não há diferença significativa na taxa de recorrência durante um ano entre os grupos
Gulati 2001[859]	EDCRCP	63 RSCcPN, pós-operatório	• Spray nasal budesonida pós-operatório 400µg/dia durante 12 semanas (n=38) • Spray nasal salina pós-operatório por 12 semanas (n=25)	• Proporção de respondentes em 12 semanas • Melhora dos sintomas (4 sintomas) em 12 semanas • Recidiva do pólipo em 12 semanas	• Aos 12 semanas, o maior respondente da melhora dos sintomas no grupo Budesonida do que o grupo placebo foi significativo para rinorreia e espirro. • Com 12 semanas, pacientes tratados com budesonida tiveram taxa significativamente menor de recidiva de pólipo.

EDCRCP, Estudo Duplo Cego Randomizado Controlado por Placebo; EDCCP, Estudo Duplo Cego Controlado por Placebo; RSCcPN, Rinossinusite crônica com pólipos nasais; DREA, doença respiratória exacerbada pela aspirina e anti-inflamatórios não hormnais; CENS, Cirurgia Endoscópica funcional do seio; GNFP, gotas nasais de propionato de fluticasona SNOT-21,; LK, pontuação de endoscopia de Lund-Kennedy; LM, Lund-Mackay; PIO, Pressão Intraocular; HACT, Hormônio Adrenocorticotrópico; AHP, Hipotalâmica-Pituitária-Adrenal; TC,Tomografia computadorizada; EVA, escala analógica visual; SNPF, spray nasal aquoso de Fluticasona; SNFM, sal spray de furoato de mometasona na; POSE, Pontuação de Endoscopia sinusal perioperatória; LK, Lund-Kennedy; RSC, rinossinusite crônica.

Tabela 6.2.7.3. Implantes com liberação de corticosteroides como tratamento pós-operatório em pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Gyawali 2019[468]	EDCCP	58 RSCcPN pós-operatório	• Tampão nasal não absorvível embebido em Triamcinolona (2ml de solução de 40mg/ml) para um lado (removido no segundo dia pós-venda) • Tampão nasal não absorvível encharcado de soro fisiológico no lado contralateral (removido no segundo dia pós-op)	• Pontuação POSE e LK na terceira semana pós-operatória	Resultados significativamente melhores com tampão de corticosteroide do que tampão placebo para ambas as pontuações
Hwang 2018[860]	UECCP	22 RSCcPN pós-operatório	• Alginato de cálcio embebido com 2mL de Triamcinolona (40mg/mL) (n=22) • Alginato de cálcio embebido com soro fisiológico de 2mL (n=22)	• Pontuação pose em 1, 4 e 8 semanas pós-operatória	• Diferença significativa na pontuação POSE na semana 8
Luong 2018[884]	EDCCP	80 pacientes com RSC fazendo cirurgia no seio frontal	• Implantes bioabsorbíveis liberando 370µg de furoato de mometasona ao longo de aproximadamente 30 dias unilaterais óstio do seio frontal (n=79) • Implantes sem corticosteroide unilateral óstio do seio frontal (n=79)	• Intervenções pós-operatórias em 30 dias pós-ESS (esteroide oral ou cirurgia) • (observador independente) • Intervenções pós-operatórias (corticosteroide ou cirurgia) aos 30 e 90 dias pós-ESS (pesquisador clínico) • Avaliação endoscópica da região do óstium do seio frontal (inflamação, estenose, patência)	• Implante revestido com FM comparado ao implante não revestido • Significante menos necessidade de intervenção pós-operatória em 30 dias (observador independente) • Significante menos necessidade de intervenção operativa aos 30 e 90 dias (pesquisador clínico) • redução da inflamação e reestenose e maior diâmetro em 30 dias
Zhao 2018[482]	EDCCP	64 RSCcPN pós-operatório	• 64 lados: 2 peças de 8cm biodegradável de curativo nasal impregnados com 4mL ou 8mL de furoato de mometasona e 0,35mg/ml retirado após 1 semana ou após 2 semanas • 64 cavidades contralaterais receberam um curativo idêntico embebido na mesma quantidade de soro fisiológico normal retirado após 1 semana ou após 2 semanas	• POSE e LK pontuam em 7º ou 14º dias pós-operatórios e em 1, 2 e 3 meses pós-operatórios.	• O POSE e Lund-Kennedy mostraram que no grupo de 4mL, 1 semana, não foram observadas diferenças significativas entre os lados tratados com curativosde MF e o controle normal de soro fisiológico em qualquer visita pós-operatória. No grupo de 4mL, duas semanas, diferenças significativas foram nas visitas pós-operatórias de 2 semanas e 1 mês, mas não nas visitas de 2 meses e 3 meses. No grupo de 8 mL, de 1 semana, foram encontradas diferenças significativas nas visitas pós-operatórias de 1 semana, 1 mês e 2 meses, mas não na visita de 3 meses. No grupo de 8mL, 2semanas, foram encontradas diferenças significativas em todas as visitas pós-operatórias.
Sow 2018[861]	EDCCP	8 pacientes com RSC (RSCcPN) pós-operatório	• Curativo bioabsorvível impregnado de hidrocortisona em uma cavidade nasal e curativo bioabsorvível com soro fisiológico impregnável na cavidade nasal contralateral	• SNOT e POSE a 1, 3 sem e 3 meses pós-operatório	• Não houve significância estatística entre o curativo impregnado e o soro fisiológico 1 e 3 semanas e 3 meses após a operação.

Tabela 6.2.7.3. Implantes com liberação de corticosteroides como tratamento pós-operatório em pacientes com RSC. (Continuado)

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Ha 2018[862]	UECCP	12 RSC (7 RSCcPN) pacientes pós-operatório. Parte de 36 pacientes em ECR não cego	• Gel de chitosan-dextran 1mg/2ml com budesonida (n=5) • Gel de chitosan-dextran (n=7)	• Percentual de áreas de budesonida intraoperatória de linha de base (n=5) por óstio sinusal em 2 semanas, 3 meses e 12 meses pós-operatório • Presença de adesão (%) e gravidade (03), edema de mucosa (0-3), formação de tecido de granulação (0-3), evidência de pus 0-2) e crosta (0-2) em 2 semanas, 3 meses e 12 meses pós-operatório	• Todos os óstios dos seios significativamente maiores em 2 semanas e os ostios esfenóide e frontal significativamente maiores aos 12 meses. • Outros dados não analisados
Sabarinath 2017[863]	EDCCP	75 pacientes com RSC pós-operatório	• Tampão nasal não absorvível embebido em Triancinolona (2ml de 400mg/ml) para um lado, removido no segundo dia de pós-op • Tampão nasal não absorvível embebido em salina no lado contra-lateral, removido no segundo dia de pós-op	• Crosta, edema, alteração polipoide (ausente, leve, grave) na 1 e segunda semanas, 1 e 3 meses • Rinorreia(ausente, clara/fina; purulente/espessa) na 1 e segunda semanas, 1 e 3 meses	
Adriaensen 2017[121]	EDCCP	30 pacientes com RSCcPN em 2, 3 tratamentos em dois lados pós-operatório	• SinuBand com PF 160µg por lado (n=20) • SinuBand (sem PF) por lado (Nº 20) • Tampão nasal padrão por lado (Merocel(R)) (n=20)	• Pressão intraocular • Opacidade das lentes • Cortisol de urina 24 horas • Inflamação etmoide (EVA em 15 / 5 / 30 / 60 dias • % dos seios desenvolvendo alterações polipoides nos primeiros 15 / 30 / 60 dias • Formação de adesão em 15 / 5 / 30 / 60 dias • Pontuação de Lund-Kennedy em 5 / 15 / 30 / 60 dias • Dor pós-operatória em 5 / 15 / 30 / 60 dias • Congestão nasal em 5 / 15 / 30 / 60 dias • Descarga nasal em 5 / 15 / 30 / 60 dias	• Nenhuma mudança significativa no cortisol de urina 24 horas • Sem diferenças na inflamação etmoide, aderências ou pontuação LK • Mudanças de polipoides significativamente mais baixas nas laterais com Sinuband FP do que Sinuband sem FP e Merocel em 60 dias • Significativamente menos dor e congestionamento em 60 dias para Sinuband FP do que • Sinuband without FP
Smith 2016[885]	EDCCP	80 pacientes de RSC com cirurgia no seio frontal	• Implantes bioabsorvíveis liberando 370µg de FM ao longo de aproximadamente 30 dias unilaterais óstio do seio frontal (n=79) • Implantes sem corticosteroide unilateral óstio do seio frontal (n=79)	• Intervenções pós-operatórias em 30 dias pós-ESS (esteroide oral ou cirurgia) (observador independente) • Intervenções pós-operatórias (corticosteroide ou cirurgia) aos 30 e 90 dias pós-ESS (pesquisador clínico) • Avaliação endoscópica do seio frontal (inflamação, estenose, patência)	• Implante revestido com FM comparado ao implante não revestido • Significante menos necessidade de intervenção pós-operatória em 30 dias (observador independente) • Significante menor necessidade de intervenção pós-operatória aos 30 e 90 dias (pesquisador clínico) • Redução da inflamação e reestenose e maior diâmetro em 30 dias
Xu 2016[466]	EDCCP	80 RSCcPN pós-operatório (58 avaliados)	• 28 x duas peças de 4cm de curativo biodegradável impregnado com 2ml de 10mg/ml de Triamcinolona • 32 peças de 4cm de curativo biodegradável impregnado com soro fisiológico de 2ml	• SNOT-20 e o teste sniffin' stick 1 e 3 meses • Lund-Kennedy (L-K) e POSE marcam em 1, 2 e 3 meses.	• Nenhuma diferença significativa no SNOT • Significativa pontuação de POSE e LK no grupo Triamcinolona em comparação com o grupo de soro em 1 e 2 meses
Bardaranfar 2014[864]	EDCCP	60 RSCcPN pós-operatório	• Um pedaço estéril de Gelfoam comprimido combinado com 10 mg/mL de Triamcinolona na fissura olfativa entre o septo nasal e a concha médiar. • Um pedaço estéril de Gelfoam comprimido combinado com soro fisiológico na fissura olfativa entre o septo nasal e a concha média.	• Teste de limiar de butanol 8 semanas pós-operatório	• A Triamcinolona resultou em um teste de limiar butanol significantemente melhor em 8 semanas que o soro fisiológico

Tabela 6.2.7.3. Implantes com liberação de corticosteroides como tratamento pós-operatório em pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Hong 2013[467]	EDCCP	20 pacientes de RSC pós-operatório	• Curativo bioabsorvível embebido em Triamcinolona (20 mg) (n=10) • Curativo bioabsorvívelembebido em salina (n=10)	• Níveis de cortisol de soro nos dias 1, 2 e 10 • Nível de cortisol de urina de 12 horas no dia 10 • Osteo-calcina, contagem de eosinófilo de sangue e níveis de hormônio adrenal-corticotrópico	• Níveis de cortisol de soro significativamente deprimidos no dia 1, 2 • Nível de cortisol de urina de 12 horas significativamente deprimido em comparação com o placebo no dia 10* • Diferença significativa na osteocalcina no dia 2*
Rudmik 2012[865]	EDCCP	36 pacientes de RSCcPN pós-operatórios	• Dexametasona Sinu-Foam™ (16mg dexametasona) (n=18) • Sinu-Foam™ (n=18)	• Pontuação LK em 1 semana, 4 semanas e 3 meses • Eventos adversos	• Sem diferenças significativas entre os grupos
Marple 2012[122]	EDCCP	105 RSC (62 RSCcPN) pacientes pós-operatório	• Implantes bioabsorvíveis que liberam 370µg de furoato de mometasona durante aproximadamente 30 dias (N=105) • Implantes placebo (n=105)	• Franca polipose (sim/não) no dia 30 • Formação de adesão (0-5) no dia 30 • Necessidade de intervenção (corticosteroides ou sinéquia) no dia 30 • Todos os dados analisados por painel independente e investigadores • Segurança ocular • Eventos adversos relacionados com drogas	• Diferença significativa no grupo de furosato Mometasone na necessidade de intervenção e franca polipose (painel independente) • Nenhuma diferença significativa no grupo de furoato de mometasona que precisasse de intervenção e polipose f (investigadores clínicos) • Redução significativa das sinéquias (pesquisadores clínicos)
Murr 2011[866]	EDCCP	38 RSC (31 RSCcPN) pacientes pós-operatório	• Implantes bioabsorvíveis que liberam 370µg de furoato de mometasona durante aproximadamente 30 dias (N=38) • Implantes placebo (n=38)	• Inflamação sinusal etmoide (EVA) aos 7, 14, 21, 30, 45 e 60 dias • % do seio com mudança polipoide > 1(0-5) no dia 30 • % do seio com formação de sinéquia (0-5) e lateralização da concha média até o dia 30 • As concentrações de fuorato de mometasona e cortisol plasmático em 7, 14, 21 e 30 dias (em 5 pacientes com implante de FM bilateral	• Redução significativa da inflamação etmoide no grupo de furoato de mometasona em 21,28 e 45 dias • Redução significativa em % do seio com variação polipoide no dia 30 • Redução significativa em % com formação de sinéquia até o dia 30 • Sem diferenças nas concentrações plasmáticas
Coté 2010(465)	EDCCP	19 pacientes RSCcPN pós-operatório	• Curativo bioabsorvível embebido em Triamcinolona (80 mg) de um lado (N=19) • Curativo biabsorvível com soro do outro lado	• LK e POSE nos dias pós-operatórios 7, 14, 28 e em 3 e 6 meses • Eventos adversos	• Pontuações significativamente melhores de LK e POSE nos dias 7 e 14 e 3 e 6 meses em grupo com Triamcinolona

EDCCP, Estudo Duplo Cego Controlado por Placebo; UECCP, Único Estudo Cego Controlado por Placebo; RSC, rinossinusite crônica; CRSwNP, Rinossinusite com pólipos nasais; POSE, Pontuação de Endoscopia sinusal perioperatória; LK, Lund-Kennedy; FM, Furoato de mometasona; pós-ESS, Pós Cirurgia endoscópica sinusal; CNB, Curativo Nasal Biodegradável; SNOT, Resultado Sinonasal; ECR, Estudo Controlado Randomizado; HADT, Hormônio Adrenocorticotrópico; EVA, escala analógica visual; *Significância entre os grupos calculados com base em dados apresentados.

Tabela 6.2.7.4.Irrigação nasal salina pós-operatória versus não irrigação em pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Métodos	Resultados
Liang 2008 [175]	ECR, năp cego, pós-operatório	77 pacientes submetidos a CENS	• Irrigação nasal por 3 meses • Sem tratamento	Com 2 semanas e 1, 2 e 3 meses no pós-operatório: • Pontuação dos sintomas • Pontuação de endoscopia	• Efeito positivo significativo da irrigação nasal em pacientes com RSC leve, mas não com RSC grave
Freeman 2008[158]		22 pacientes com RSC	• Solução salina isotônica de 2ml através de um dispositivo de atomização mucosa de um lado do nariz, três vezes por dia para 6 semanas • Sem soro fisiológico do outro lado do nariz	• Com 3 sem e 3 meses: • Sinéquias, rinorreia, pólipos, crostas, edema • (0-3) na endoscopia	• Efeito positive significativo da atomização salina na rinorreia sem outras diferenças
Pinto 2006[178]	Pós-operatório, ECR, duplamente cego para sprays	60 pacientes com histórico de RSC frequente após CENS	• Soro fisiológico normal (n = 20) quatro vezes por dia, duas doses de cada lado, nos primeiros 5 dias pós-operatório. • Soro fisiológico hipertônico tamponado (n = 20) 4 vezes por dia, 2 doses de cada lado, nos primeiros 5 dias pós-operatório. • Sem spray (n = 20)	Por 5 dias: • Sintomas(obstrução/congestão nasal, descarga nasal/gotejamento pós-natal, dor/pressão, dor de cabeça e problemas para dormir/insônia) (0-4) • Medicação para dor	• •Descarga nasal significativamente maior no grupo de soro fisiológico hipertônico em comparação com os outros grupos • Nenhuma outra diferença significativa

ECR, Estudo Controlado Randomizado; CENS, Cirurgia Endoscópico sinusal funcional; RSC, rinossinusite crônica.

Figura 6.2.7.1. Gráfico de floresta do efeito dos corticosteróides perioperatórios versus placebo na recidiva aos nove meses.

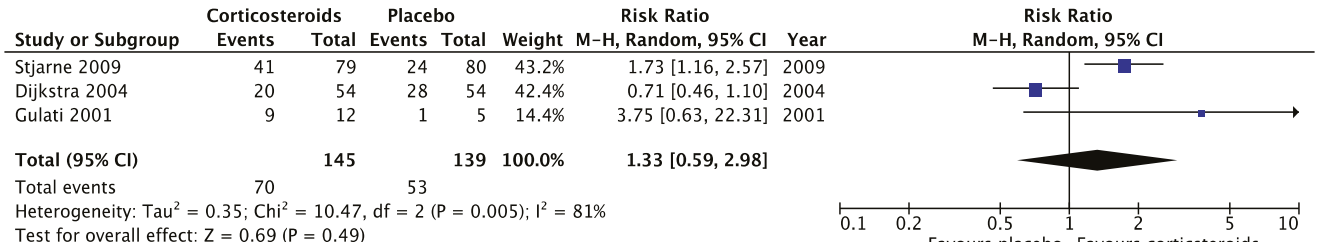


Figura 6.2.7.2. Gráfico de floresta do efeito corticosteroides perioperatórios versus placebo em 6-12 meses de sintomas totais no pós-operatório.

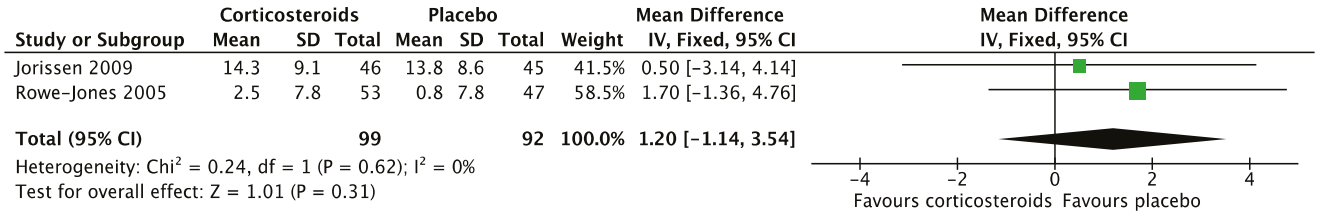
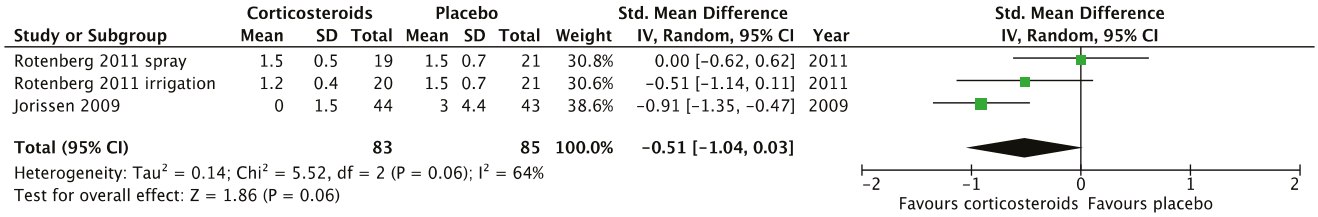


Figura 6.2.7.3. Gráfico de floresta do efeito de corticosteróides peri-operatórios versus placebo em seis meses no escore de endoscopia nasal pós-operatório.



Três estudos avaliaram um escore de endoscopia nasal [83, 93, 381]. Nenhum encontrou uma diferença significativa do tratamento com corticosteroide versus placebo. Dois estudos podem ser combinados em uma metanálise (Rotenberg tinha dois braços) e mostraram uma tendência na redução do escore de endoscopia aos seis meses no grupo tratado com corticosteroide versus o grupo placebo SMD -0,51 (CI -1,04-0,03), dois estudos (um com dois braços) 168 pacientes, p = 0,06) (Figura 6.2.7.3).

6.2.7.3.2 Conclusão

A qualidade das evidências sobre o efeito dos corticosteroides perioperatórios na prevenção da recorrência da doença / redução do pós-operatório foi (muito) baixa. Os estudos foram em geral pequenos, com heterogeneidade significativa.

Não há indicação de que o uso de corticosteroides perioperatórios seja mais eficaz que o placebo na QV pós-operatória, nos sintomas e na endoscopia nasal. Com base na qualidade das evidências disponíveis, o grupo diretor do EPOS não pode aconselhar sobre o uso de corticosteroides peri e pós-operatórios (nasais).

6.2.7.4 Implantes com eluição de corticosteroides

6.2.7.4.1 Resumo da evidência

Os implantes, espaçadores e curativos com liberação de esteroides podem melhorar a administração local de medicamentos imediatamente após a CENS e reduzir a recorrência da inflamação que justificaria corticosteroides sistêmicos. Para RSCcPN, a necessidade de corticosteroides sistêmicos imediatamente após CENS ao usar um espaçador com esteróides adsorvidos não foi estudada.

Nesta análise, apenas estudos comparando um corticosteroide local contendo um dispositivo versus placebo são incluídos: em 14 EDCRCP, corticosteroides locais contendo implantes, espaçadores e curativos com esteroides, foram colocados no etmoide após a cirurgia e em comparação com o placebo [121, 122, 465-468, 482, 860-866] (Tabela 6.2.7.3.).

Doze estudos usaram tampões biodegradáveis e dois não-absorvíveis [468, 863] impregnados com uma variedade de corticosteroides locais, incluindo triancinolona [465-468, 860,863, 864], furoato de mometasona [122, 482, 866], hidrocortisona [861], budesonida [862], propionato de fluticasona [121] e dexametasona [865].

Desses, sete estudos avaliaram pacientes com RSCcPN, um estudo [865] com RSCsPN e os outros seis com população mista ou fenótipo, não foram indicados. As doses foram variadas e dependem do corticosteroide utilizado. Um estudo comparou quatro cenários diferentes com duas dosagens e remoção uma e duas semanas no pós-operatório [482]. Além disso, a duração da liberação de corticosteroide variou significativamente de curta (1-2 semanas no máximo) para os curativos aderidos com corticosteroides locais, a 30 dias para os implantes farmacológicos [122, 866]. Dois estudos avaliaram o efeito de implantes, espaçadores e colocação de curativos com adsorção de esteroides no pós-operatório na QV (SNOT) [466, 861]. Ambos os estudos não encontraram diferença no escore SNOT nos pacientes / lados tratados com esteroides em comparação com o placebo.

Os sintomas não foram avaliados além do olfato em dois estudos [466, 864] e congestão, dor e rinorréia no estudo de Adriaensen [121].

No estudo de Xu, não houve diferenças significativas entre o grupo tratado com triamcinolona e o grupo placebo nos resultados pós-operatórios da versão coreana do teste Sniffin 'Stick II

(KVSS II) nem do TDI (limiar, discriminação e identificação). Além disso, quando apenas os pacientes anósmicos / hipósmicos foram avaliados (escore TDI <abaixo de 27), não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. Bardaranfar, por outro lado, encontrou impacto significativo da colocação de um pedaço estéril de Gelfoam compactado combinado com 10 mg / mL de triamcinolona na fenda olfativa entre o septo nasal e a concha média, acima da fixação anterior, no teste do limiar de butanol [864]. Adriaensen relatou significativamente menos congestão nasal e dor relatada pelos pacientes do lado tratado com corticosteroides locais do que do lado do placebo no dia 60 (p = 0,036). Todos os outros momentos / medidas não foram significativos (121). Vários estudos avaliaram os escores endoscópicos (POSE) [381] (Figura 6.2.7.4.) E / ou o escore de Lund-Kennedy [867] (Figura 6.2.7.4.) em momentos comparáveis e puderam ser combinados em uma meta-análise. O escore POSE em três semanas - um mês mostrou escore: SMD -1,03 (IC 95% -1,83, -0,23); 138 participantes; oito estudos; I^2 = 89%), faixa de escala: 0 a 16, menor = melhor, indicando menos doenças nos pacientes que foram tratados com implantes, espaçadores ou curativos com adsorção de corticosteroides que o placebo (Figura 6.2.7 4.). O resultado em três meses ainda mostrou um efeito significativo: SMD -0,63 (IC 95% -1,23, -0,03); 88 participantes; seis estudos; I^2 = 88%), (p = 0,06) (Figura 6.2.7.5.).

A pontuação de Lund-Kennedy aos três meses mostrou: SMD -0,72 (IC 95% -1,36, -0,07); 98 participantes; sete estudos; I^2 = 79%), variação na escala: 0 a 10, menor = melhor, indicando menos doença nos pacientes que foram tratados com implantes, espaçadores ou curativos com adsorção de corticosteroides que o placebo (Figura 6.2.7.6.). Apenas um estudo muito pequeno que avaliou o espaçador off-label de dexametasona no meato médio e Sinu-Foam TM em pacientes com RSCcPN não mostrou melhora nos resultados endoscópicos no período pós-operatório imediato após a CENS [865].

Para os escores POSE e Lund-Kennedy, houve uma heterogeneidade significativa provavelmente causada por variações na dose de corticosteroides locais: os estudos que relataram nenhum efeito usaram corticosteroides de baixa potência como hidrocortisona [861] e triamcinolona [466, 860], e o estudo por Zhao [482]), utilizando furoato de mometasona, mostrou uma resposta à dose. Pode-se concluir que a colocação pós-operatória de implantes, espaçadores e curativos com esteroides em comparação ao placebo não têm influência na QV e provavelmente não na sintomatologia, mas tem um efeito significativo e provavelmente dependente da dose nos escores POSE e Lund-Kennedy. Se há efeito no escore POSE e Lund-Kennedy (cerca de 1 ponto da média em torno de 5 (POSE) ou 3 (LK) no grupo placebo) não é claro.

6.2.7.4.2 Segurança de implantes com liberação de corticosteroides

Finalmente, foram avaliados os eventos adversos / de segurança associados aos tratamentos com implantes, espaçadores e curativos com adsorção de esteroides[121]. Nesta avaliação, também os espaçadores colocados no consultório são considerados (ver capítulo 6.1.6.3; Tabela 6.2.7.3.) Três estudos avaliaram a segurança ocular[119, 121, 122] e nenhum mostrou mudança clinicamente significativa na PIO e / ou modificações na opacidade da lente. Três estudos avaliaram os níveis sistêmicos de corticosteroides[121, 467, 866]. Hong descobriu que os níveis séricos de cortisol foram significativamente suprimidos nos dias 1 e 2 no pós-operatório e o nível de cortisol na urina de 12 horas no dia 10 significativamente menor no grupo local de corticosteroides em comparação ao placebo [467]. Todos os pacientes, exceto um (tomava medicamentos para asma inalada), apresentaram níveis de cortisol na urina de 24 horas dentro da faixa normal no dia basal e pós-operatório no dia 15 do estudo de Adriaensen e o estudo de Murr não mostrou anormalidades nas concentrações séricas de cortisol e furoato de mometasona em cinco pacientes 7, 14, 21 e 30 dias no pós-operatório [121, 467, 866].

Os eventos adversos locais (relacionados a medicamentos) (sete estudos) foram limitados e não foram relatados com mais frequência no grupo corticosteroide local do que no grupo placebo.

6.2.7.4.3 Conclusão

Pode-se concluir que a colocação pós-operatória de implantes, espaçadores e curativos com esteroides, em comparação ao placebo, não influencia a QV e provavelmente também não a sintomatologia, mas tem um efeito significativo e provavelmente mais dependente da dose nos escores POSE e Lund-Kennedy. O grupo diretor do EPOS2020 sentiu que a qualidade das evidências era baixa e que, com base nas evidências, eles não poderiam aconselhar sobre o uso de implantes adsorvidos de corticosteroides após CENS. Por enquanto, o uso de implantes pré-fabricados relativamente caros não parece ter um preço acessível no paciente médio com RSCcPN. São necessários estudos maiores, incluindo dados de segurança a longo prazo.

6.2.7.5 Anti-leucotrienos

Os cisteinil leucotrienos (CysLT) são uma classe de mediadores inflamatórios estimados por eosinófilos e mastócitos através da quebra do ácido araquidônico. Sabe-se que o CysLT desempenha uma função na fisiopatologia da rinite, asma e possivelmente também da RSCcPN, promovendo bronco-constrição, produção de muco, edema e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos. A superprodução de CysLTs e a regulação positiva do receptor foram demonstradas em rinite alérgica, asma e RSCcPN (5.1.2).

A qualidade da evidência comparando o montelucaste com o placebo é muito baixa (consulte o capítulo 6.1.9.). O único estudo avaliando o uso de Montelukast no pós-operatório é realizado por Van Gerven e cols. [144]. Eles avaliaram a eficácia do Montelukast como um tratamento complementar ao CIN em 72 pacientes pós-operatórios com RSCcPN por um ano e não encontraram diferenças significativas entre os dois grupos de tratamento no escore total dos sintomas, no escore do pólipo nasal e no escore LMK. Eles concluíram que a adição de montelucaste ao CIN não deve ser recomendada no tratamento de pacientes com RSCcPN no pós-operatório.

6.2.7.6 Descongestionantes

O uso de descongestionantes tópicos tem potencial teórico para reduzir o edema da mucosa, induzindo vasoconstrição (149). No entanto, o uso prolongado pode levar à rinite medicamentosa e a piores sintomas de obstrução nasal após descontinuação do descongestionante [150]. O descongestionamento nasal por si só não afeta o tamanho do pólipo nasal [151]. Há um pequeno estudo em pacientes com RSCcPN mostrando um efeito significativamente melhor da oximetazolina combinada com FM do que FM isola-

Tabela 6.2.7.5. Métodos de lavagem nasal no pós-operatório de pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Macdonald 2015[162]	RCT cego pós-operatório	86 pacientes com RSC (55 CRSwNP) diretamente no pós-operatório	• Solução salina em alto volume (squeeze bottle) (n=43) por 1 mês • Solução salina em spray (n=43) por 1 mês	• SNOT-22 • POSE • Escala de sintomas nasais e sinusais (NSS) (0-15)	• Melhora significativa em ambos os grupos para SNOT- 22, POSE, NSS • Sem diferença entre os grupos de tratamento

RCT, Ensaio clínico randomizado; CRS, Rinossinusite Crônica; CRSwNP, Rinossinusite crônica com polipose nasal; SNOT-22, Teste de resultado sino-nasal - 22; POSE, Escore de endoscopia no seio perioperatório; NSS, Escala de sintomas nasais e sinusais;

Tabela 6.2.7.6. Irrigação salina pós-operatória com solução antisséptica / mucolítica / baby shampoo em pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Farag 2013[160]	RCT cego pós-operatório	40 pacientes com RSC diretamente no pós-operatório	• 120ml Solução salina hipertônica – 3x/dia até 4 meses de pós-operatório • 120ml de solução de baby shampoo a 1% - 3x/dia até 4 meses de pós-operatório	• RSOM-31 • SNOT-22 • Teste de olfação com limiar de álcool fenil etílico (PEA) • Eventos adversos	• Diminuições significativas nas pontuações do SNOT-22 e do RSOM-31 para ambos os tratamentos, mas nenhuma diferença entre os tratamentos • Os limiares de PEA mostraram melhora, mas não houve diferença entre os tratamentos • O grupo baby-shampoo relatou significativamente mais efeitos colaterais e mais pacientes interromperam a solução
Pigret 1996[183]	RCT cego pós-operatório	20 pacientes com CRSwNP após etmoidectomia endoscópica endonasal	• Água do mar pressurizada (volume incerto) (n=10) 3x/dia • 10ml de solução salina mais benzodecínio (antisséptico) e oleosorbate (mucolítico) (n=10) 3x/dia	• Peso residual de crostas nasais em 21±2 dias; secreções após 21±2 dias. • Escala visual analógica para obstrução nasal, rinorreia, cacosmia e dor facial	• Não houve diferenças significativas, embora o peso médio da crosta residual tenha sido maior no grupo da água do mar pressurizada (1.756 ± 688 mg) do que no grupo da solução salina anti-séptica / mucolítica (932 ± 414 mg).

CRS, Rinossinusite crônica; RCT, Ensaio clínico randomizado; CRSwNP, Rinossinusite crônica com polipose nasal; RSOM-31, Medida de desfechos em rinossinusite-31; SNOT-22, Teste de resultado sino-nasal-22; PEA, álcool fenil etílico.

damente, sem induzir inchaço por rebote [152]. Isso é consistente com os efeitos observados no tratamento da rinite alérgica, onde a combinação de corticosteroide nasal com descongestionante também parecia impedir o edema de rebote [153, 154] (ver capítulo 6.1.10). Existe umm Humphreys e cols, que compararam descongestionante tópico, xilometazolina, com spray salino em 47 pacientes no período pós-operatório precoce da CENS [155]. Os escores de sintomas de EVA no pós-operatório para obstrução nasal, rinorreia, dor, perda do olfato e sangramento avaliados no dia 10 no pós-operatório não mostraram diferença entre os grupos. O grupo diretor do EPOS2020 sugere não usar descongestionantes nasais no período pós-operatório, embora a qualidade das evidências seja baixa.

6.2.7.7 Solução Salina

6.2.7.7.1 Resumo da evidência

A irrigação salina nasal é considerada um aspecto importante no manejo da RSC, principalmente no pós-operatório. Para detalhes sobre a irrigação com solução salina em geral, consulte o capítulo 6.1.10.

Esta revisão sistemática identificou 13 estudos randomizados controlados (ECR) avaliando a irrigação com solução salina nasal sobre os resultados clínicos na RSC adulta no mês após a CENS (Tabelas 6.2.7.4.- 6.2.7.9). Os estudos foram muito diferentes em design, duração e medidas de resultados.

Três estudos avaliaram o efeito de uma forma de irrigação com solução salina versus uma forma sem irrigação nasal (Tabela 6.2.7.4.). Os estudos não puderam ser combinados em uma metanálise. Um mostrou um efeito positivo significativo da atomização salina na alta, mas nenhuma outra diferença, outro principalmente efeito positivo em pacientes com RSC leve e não em pacientes com efeito grave e um não mostrou diferenças entre enxágue salino ou não enxágue [158, 175, 178].

Um estudo em 86 pacientes com RSC comparou um frasco de spray com um spray nasal por um mês e não encontrou diferenças entre o SNOT-22, a Escala de Sintomas Nasais e Sinais (NSS) ou POSE entre as duas formas de administração [162].

Dois pequenos estudos avaliaram a adição de solução de xampu antisséptico / mucolítico / de bebê e não mostraram diferenças entre os grupos, mas o grupo de xampu de bebê relatou ter significativamente mais efeitos colaterais e mais pacientes pararam a solução [160, 183] (Tabela 6.2.7.6.). Além disso, demonstrou-se em pessoas saudáveis poder desencadear congestão e perda reversível do olfato[190].

Cinco estudos pós-operatórios italianos de DBPCT ou cego único (cegamento muitas vezes não claramente descritos) avaliaram a adição de 9 mg de hialuronato de sódio à solução salina [166-168, 185, 186]. Quatro estudos avaliaram a nebulização com um pequeno volume [167, 168, 185, 186] e um estudo lavando com 250 ml. Os quatro estudos que avaliaram a nebulização em geral relataram resultados positivos; a adição da avaliação do estudo de hialuronato

Tabela 6.2.7.7. Irrigação salina pós-operatória com hialuronato de sódio em pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Mozzanica 2019 [166]	DBPCT	56 pacientes com CRSsNP em pós-operatório	• 250ml solução salina mais 9 mg hialuronato de sódio 2x/dia por 6 semanas (n=26) • Solução salina 2x/dia por 6 semanas (n=30)	Em 3 e 6 semanas de pós-operatório: • SNOT-22 • NOSE • Sintomas (VAS) • Escore de LK	• Nenhuma diferença no SNOT-22, NOSE, sintomas e escore de LK total em 6 semanas • Resultado significativamente melhor do escore do NOSE em 3 semanas no grupo hialuronato de sódio • Resultado significativamente melhor para dor de cabeça e alteração do olfato em três semanas no grupo hialuronato de sódio • Formação de cicatriz significativamente menor (3 e 6 semanas), crostas (3 semanas) e secreção (6 semanas)
Cantone 2014 [185]	DBPCT	124 pacientes com CRSwNP (122 avaliados) em pós-operatório	• Nebulização intranasal de 9 mg de hialuronato de sódio (3mL) mais solução salina (2mL) 2x/dia por 30 dias (n=62) • Nebulização intranasal de solução salina (5ml) 2x/dia por 30 dias (n=60)	Em 30 dias de pós-operatório: • SF-36 • SNOT-22 • Sintomas (VAS) • Escore endoscópico	Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina para: • SF36 • SNOT-22 • Sintomas (VAS) • Escore endoscópico
Casale 2014 [167]	RCT (cego?)	33 pacientes com RSC em pós-operatório	• Nebulização de uma solução composta por 3 ml de hialuronato de sódio mais 2ml de solução salina, 2x/dia por 1 mês (n=18) • Nebulização de 5mL de solução salina 2x/dia por 1 mês (n=15)	Em 2 e 4 semanas de pós-operatório: • Questionário CRS • Escala visual analógica (VAS) • Endoscopia nasal	• Escore VAS do grupo hialuronato significativamente menor que o da solução salina em 2 e 4 semanas • Pontuação da SRC significativamente menor que a solução salina em 2 e 4 semanas • Significativamente menos crostas, edema e secreções
Gelardi 2013 [186]	RCT (cego?)	36 pacientes com CRSwNP em pós-operatório	• Nebulização intranasal de 9mg de hialuronato de sódio em 3ml, 2x/dia por 30 dias (n=19) • Nebulização intranasal de 5ml de solução salina 2x/dia por 30 dias (n=17)	Em 30 dias de pós-operatório: • Obstrução nasal, queimação, ressecamento da mucosa (VAS) • Presença ou ausência de rinorréia • Tempo de clearence mucociliar • Presença de exsudato na endoscopia	Grupo de hialuronato de sódio apresentou comparado a solução salina: • Depuração mucociliar significativamente mais rápida • Menor incidência de rinorreia • Menos obstrução nasal • Menor incidência de exsudato na endoscopia • Melhor tolerabilidade
Macchi 2013 [168]	DBPCT	46 pacientes com CRSwNP em pós-operatório	• Nebulização de 6ml de solução contendo 9mg hialuronato de sódio e solução salina por 15 dias/mês ao longo de 3 meses (n=23) • Nebulização de 6ml de solução salina isotonica por 15 dias/mês ao longo de 3 meses (n=23)	Em 3 meses de pós-operatório: • Prevalência de sintomas • Endoscopia • Citologia • Biofilme	Resultado significativamente melhor de hialuronato de sódio que solução salina para: Dispnéia nasal (obstrução?) Mucosa normal Ausência de secreção

CRS, Rinossinusite Crônica; DBPCT, Ensaio clínico controlado duplo cego com grupo placebo; CRSsNP, Rinossinusite Crônica sem pólipos nasais; CRSwNP, Rinossinusite Crônica com pólipos nasais; SNOT-22, Teste de resultado sino-nasal-22; NOSE, Avaliação dos sintomas de obstrução nasal; VAS, Escala visual analógica; LK, Lund-Kennedy; RCT, Ensaio clínico randomizado; SF-36, Short Form 36..

Tabela 6.2.7.8. Irrigação salina pós-operatória com adição de mel em pacientes com RSC.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Desfechos	Resultados
Lee 2016 [169]	Ensaio clínico controlado com grupo placebo, cego (investigador)	49 pacientes com RSC (42 analisados) em pós-operatório	120 ml de solução salina contendo 12 mg de mel manuka duas vezes ao dia por 30 dias 120 ml de solução salina duas vezes ao dia por 30 dias Todos os pacientes receberam antibiótico oral direcionado à cultura e / ou esteróides orais por até 3 semanas e / ou irrigação tópica com corticóide de alto volume (flaconete de budesonida 0,5 mg / 2 ml ou cápsula 0,6 mg / 2 ml, 0,5 frasco para cada cavidade nasal duas vezes ao dia) pólipos ou inflamação por 30 dias A dose de budesonida foi determinada quando o paciente preencheu a prescrição; se o seguro cobrisse, então a versão de flaconete na dose de 0,5mg / 2mL foi usada e, se não coberta, a versão da cápsula na dose de 0,6mg / 2mL foi usada	Em 30 dias: SNOT-22 Escore de LK Cultura bacteriana	Não há diferenças significativas entre os grupos No subgrupo que não utiliza antibióticos, o mel manuka reduziu significativamente as bactérias

CRS, Rinossinusite Crônica; SNOT-22, Teste de resultado sino-nasal-22; LK, Lund-Kenned.

de sódio à lavagem com solução salina não encontrou, em geral, efeito significativo (Tabela 6.2.7.7.). Em conclusão, o hialuronato de sódio pode ter um efeito positivo nos sintomas pós-operatórios quando comparado ao spray salino. A adição de hialuronato de sódio à lavagem com solução salina no pós-operatório não mostrou efeito em um estudo. Um estudo [169] avaliou a adição de mel à irrigação salina. O estudo encontrou diferenças relevantes entre o grupo tratado com mel e o grupo placebo (Tabela 6.2.7.8.).

O dexpantenol é um análogo do ácido pantotênico, que, segundo se diz, promove a cicatrização de feridas [194]. Foi demonstrado que melhora os sintomas em pacientes com rinite atrófica [195]. Dois estudos avaliaram o efeito do dexpantenol na solução salina [171, 187]. Ambos os estudos não mostraram efeito na maioria dos sintomas e endoscopia, mas uma eficácia superior ao placebo na depuração mucociliar (no estudo Fooanant apenas em pacientes com RSCcPN) (Tabela 6.2.7.9.).

Os efeitos adversos das irrigações salinas são raros, mas incluem irritação local, dor de ouvido, hemorragias nasais, dor de cabeça, queimação nasal e drenagem nasal. Foi demonstrado que o uso de xampu para bebê cria congestão e perda reversível de olfato.

6.2.7.7.2 Conclusões

A qualidade das evidências que avaliam o uso da irrigação nasal no pós-operatório após a CENS é baixa. A irrigação nasal com solução salina isotônica ou Ringer lactato parece ser eficaz em pacientes com RSC. Não há dados suficientes para mostrar que o grande volume é mais eficaz que o spray nasal. A adição de hialuronato de sódio à lavagem com solução salina nasal pode ter um efeito positivo no pós-operatório. A adição de xampu para bebê, mel ou dexpantenol, bem como maior temperatura e maior concentração de sal, não mostram benefícios adicionais. O grupo diretor recomenda o uso de irrigação com solução salina nasal com solução salina isotônica ou Ringer lactato, potencialmente com a adição de hialuronato de sódio e contra o uso de xampu para bebê e soluções salinas hipertônicas devido a efeitos colaterais no período pós-operatório após a CENS. No entanto, estudos maiores e bem desenhados são necessários para melhorar a qualidade de nosso entendimento.

6.2.7.8 Antimicóticos

Os tratamentos antifúngicos locais e sistêmicos não têm um efeito positivo da QV, sintomas e sinais de doença em pacientes com RSC. Há um estudo avaliando o uso pós-operatório direto de spray nasal de anfotericina B local versus placebo em 33 pacientes com RSCcPN. Oito semanas após a cirurgia, eles não encontraram diferenças no questionário de QV SNAQ-11, endoscopia nasal e / ou tomografia computadorizada (224). O grupo diretor do EPOS2020 desaconselha o uso de antimicóticos no pós-operatório na RSC.

6.2.7.9 Capsaicina

A qualidade da evidência sobre o efeito da capsaicina versus placebo é baixa (consulte o capítulo 6.1.22). Zheng e cols. (282), realizaram um DBPCT comparando capsaicina (3x10 -6 mol, dissolvida em etanol a 70%) versus veículo isolado (etanol a 70%) uma vez por semana em 51 pacientes por cinco semanas, após polipectomia nasal. Os pacientes foram avaliados aos nove meses quanto à resistência nasal, rinorreia e escore do pólipo nasal. O grupo capsaicina teve uma significativa diminuição da resistência nasal em relação ao grupo veículo ($p < 0,01$) e menor escore de pólipo nasal quando comparado ao grupo controle (estágio 0: 41% vs 4,5%, $p < 0,01$). Não houve diferença na rinorreia subjetiva. Um pequeno estudo mostrou significativa redução na resistência nasal e escore do pólipo nasal após cinco semanas de tratamento pós-operatório com capsaicina versus placebo. A qualidade das evidências é baixa e o grupo diretor do EPOS conclui que a capsaicina pode ser uma opção no tratamento pós-

Tabela 6.2.7.9. Irrigação salina pós-operatória com adição de dexpanthenol no tratamento de RSC.

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Results
Tantilipikorn 2012[171]	DBPCT	50 pacientes com RSC em pós-operatório	• Spray nasal de Dexpanthenol 4x/dia por 6 semanas (n=25) • Spray nasal de solução salina 4x/dia por 6 semanas (n=25)	• % de pacientes com sintomas em 2, 4 e 6 semanas • % de pacientes com anormalidades endoscópicas em 2, 4 e 6 semanas • Tempo de clearence mucociliar em 6 semanas	• A maioria dos sinais e sintomas não mostrou diferenças significativas. • O spray nasal de dexpantenol tem eficácia superior em comparação com o spray nasal salino na melhora do clearence mucociliar e olfato em 6 semanas e efeito inferior na secreção nasal.
Fooanant 2008[187]	RCT	128 pacientes com RSC em pós-operatório (110 avaliados)	• Dexpantenol (5%) em spray nasal de água do mar, 2 inalações por narina, 2x / dia durante 4 semanas • Irrigação nasal salina (volume pouco claro) 2x/dia durante 4 semanas	Nas semanas 1, 2, 3, 4, 6 e 12: • Escore total de sintomas nasais • Sintomas • Crostas nasais • Depuração mucociliar (apenas em 4 semanas)	• Não houve diferenças significativas no escore total de sintomas nasais, crostas nasais (mas na semana 2 foi menor no grupo salino), depuração mucociliar (mas para o subgrupo de CRSwNP)

DBPCT, Ensaio clínico controlado duplo cego com grupo placebo; RCT, Ensaio clínico randomizado; CRS, Rinossinusite crônica; CRSwNP, Rinossinusite crônica com pólipos nasais.

-operatório da RSC em pacientes com RSCcPN, mas que estudos maiores são necessários.

6.2.7.10 Conclusão

A qualidade das evidências para o uso de medicamentos perioperatórios comumente administrados, como corticosteroides (nasais) e antibióticos, é baixa, principalmente devido a estudos insuficientes e pequenos. O uso de corticosteroides perioperatórios reduz a perda de sangue e o tempo de operação e melhora a qualidade do campo cirúrgico. Há também evidências de alta qualidade de que o uso prolongado de corticosteroides nasais é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com RSC com impacto significativo nos sintomas nasais e na melhoria da qualidade de vida. Corticosteroides nasais reduzem o tamanho do pólipo e, quando administrados após CENS, os corticosteroides nasais evitam a recorrência do pólipo. Embora a qualidade da evidência direta no pós-operatório esteja ausente, o comitê de direção do EPOS2020 recomenda o uso de corticosteroides nasais no pós-operatório. Com base nas evidências positivas baixas e no excelente perfil de segurança, o grupo também recomenda o uso de irrigação com solução salina nasal com solução salina isotônica ou Ringer lactato, potencialmente com a adição de hialuronato de sódio, e desaconselha o uso de xampus para bebês e soluções salinas hipertônicas devido a efeitos colaterais no pós-operatório após o CENS. Caso contrário, com base nas evidências de baixa qualidade, o grupo diretor não poderá recomendar o uso de antibióticos perioperatórios. O grupo também desaconselha o uso de antimicóticos.

Referências

1. Lee LN, Bhattacharyya N. Regional and specialty variations in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2011;121:1092-7.
2. Hopkins C, Williamson E, Morris S, et al. Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records. Rhinology. 2019;57:420-9.
3. Sabino HA, Valera FC, Aragon DC, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2017;7:135-42.
4. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:1069-76.e4.
5. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. Chemotherapy. 1994;40:8-15.
6. Amini M, Yarmohammadi M, Izadi P. A comparing study of clarithromycin XL with co-amoxiclav for treatment of chronic sinusitis; A clinical trial. Iranian J of Clinical Infectious Diseases. 2009;4:197-201.
7. Fan Y, Xu R, Hong H, et al. High and low doses of clarithromycin treatment are associated with different clinical efficacies and immunomodulatory properties in chronic rhinosinusitis. J Laryngol. Otol. 2014;128:236-41.
8. Namysłowski G, Misiołek M, Małafiej E, et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. Med Sci Monit .1998;4:1551-554.
9. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxycillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. J of chemotherapy (florence, italy) 2002;14:508-17.
10. Namysłowski G, Misiołek M, Małafiej E, Czecior E, Orecka B, Woch G. Randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of Augmentin versus cefuroxime in the treatment of chronic sinusitis in adult patients. Med Sci Monit.1998;4:551-4.
11. Huck W, Reed BD, Nielsen RW, et al. Cefaclor vs amoxicillin in the treatment of acute, recurrent, and chronic sinusitis. Arch Fam Med. 1993;2:497-503.
12. Jareoncharsri P, Bunnag C, Fooanant S, et al. An open label, randomized comparative study of levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of purulent sinusitis in adult Thai patients. Rhinology. 2004;42:23-9.
13. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Allergy. 2011;66:1457-68.
14. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2006;116:189-93.
15. Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin upon nasal polyps associated with chronic sinusitis. Auris Nasus Larynx. 1996;23:48-56.
16. Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. The effect of long-term antibiotic therapy upon ciliary beat frequency in chronic rhinosinusitis. J Laryngol. Otol. 1995;109:24-6.
17. Suzuki H, Shimomura A, Ikeda K, Oshima T, Takasaka T. Effects of long-term low-dose macrolide administration on neutrophil recruitment and IL-8 in the nasal discharge of chronic sinusitis patients. Tohoku J Exp Med. 1997;182:115-24.
18. Hashiba M, Baba S. Efficacy of long-term administration of clarithromycin in the treatment of intractable chronic sinusitis. Acta Otolaryngol. Suppl (Stockh) 1996;525:73-8.
19. Rubin BK, Druce H, Ramirez OE, Palmer R. Effect of clarithromycin on nasal mucus properties in healthy subjects and in patients with purulent rhinitis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;155:2018-23.
20. Cervin A, Kalm O, Sandkull P, Lindberg S. One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002;126:481-9.
21. Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. J Thorac Dis. 2018;10:5913-23.
22. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax. 2002;57:212-6.
23. Equi AC, Davies JC, Painter H, et al. Exploring the mechanisms of macrolides in cystic fibrosis. Respir Med. 2006;100:687-97.
24. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with Pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial. JAMA. 2003;290:1749-56.
25. Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. American J Rhinol & Allergy. 2011;25:e203-7.
26. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison

of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Rhinology. 2019;57:101-9.

27. Huang Z, Zhou B. Clarithromycin for the treatment of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:545-55.
28. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, et al. Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec. 2000;62:121-7.
29. Haxel BR, Clemens M, Karaiskaki N, Dippold U, Kettern L, Mann WJ. Controlled trial for long-term low-dose erythromycin after sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2015;125:1048-55.
30. Amali A, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Ghazavi H, Hassanpoor N. Long-term postoperative azithromycin in patients with chronic rhinosinusitis: A randomized clinical trial. Am J Rhinol.Allergy. 2015;29:421-4.
31. Peric AV, Baletic N, Milojevic M, et al. Effects of preoperative clarithromycin administration in patients with nasal polyposis. West Indian Med J 2014;63:721-7.
32. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. Laryngoscope. 2004;114:923-30.
33. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. Rhinology. 2010;48:305-11.
34. Jiang RS, Wu SH, Tsai CC, Li YH, Liang KL. Efficacy of Chinese herbal medicine compared with a macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps. American J Rhinol & Allergy.. 2012;26:293-7.
35. Hashiba M. Clinical efficacy of long-term macrolides therapy for chronic sinusitis - Comparison between erythromycin and clarithromycin. Practica otologica 1997;90:717-27.
36. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. Postgrad Med 2017;129:715-24.
37. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. Cardiovasc Ther 2014;32:19-25.
38. Jespersen CM, Als-Nielsen B, Damgaard M, et al. Randomised placebo controlled multicentre trial to assess short term clarithromycin for patients with stable coronary heart disease: CLARICOR trial. BMJ 2006;332:22-7.
39. Mosholder AD, Lee JY, Zhou EH, et al. Long-Term Risk of Acute Myocardial Infarction, Stroke, and Death With Outpatient Use of Clarithromycin: A Retrospective Cohort Study. Am J Epidemiol 2018;187:786-92.
40. Schembri S, Williamson PA, Short PM, et al. Cardiovascular events after clarithromycin use in lower respiratory tract infections: analysis of two prospective cohort studies. BMJ 2013;346:f1235.
41. Winkel P, Hilden J, Hansen JF, et al. Clarithromycin for stable coronary heart disease increases all-cause and cardiovascular mortality and cerebrovascular morbidity over 10years in the CLARICOR randomised, blinded clinical trial. Int J Cardiol 2015;182:459-65.
42. Andersen SS, Hansen ML, Norgaard ML, et al. Clarithromycin use and risk of death in patients with ischemic heart disease. Cardiology 2010;116:89-97.
43. Inghammar M, Nibell O, Pasternak B, Melbye M, Svanstrom H, Hviid A. Long-Term Risk of Cardiovascular Death With Use of Clarithromycin and Roxithromycin: A Nationwide Cohort Study. Am J Epidemiol 2018;187:777-85.
44. Root AA, Wong AY, Ghebremichael-Weldeselassie Y, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. Br J Clin Pharmacol 2016;82:512-21.
45. Wong AY, Root A, Douglas IJ, et al. Cardiovascular outcomes associated with use of clarithromycin: population based study. BMJ 2016;352:h6926.
46. Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin18.237.
47. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides: Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf 2017;40:663-77.
48. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of clarithromycin and roxithromycin and risk of cardiac death: cohort study. BMJ 2014;349:g4930.
49. Philpott C, le Conte S, Beard D, et al. Clarithromycin and endoscopic sinus surgery for adults with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: study protocol for the MACRO randomised controlled trial. Trials 2019;20:246.
50. Woodhouse BM, Cleveland KW. Nebulized antibiotics for the treatment of refractory bacterial chronic rhinosinusitis. Ann Pharmacother 2011;45:798-802.
51. Biswas K, Cavubati R, Gunaratna S, et al. Comparison of Subtyping Approaches and the Underlying Drivers of Microbial Signatures for Chronic Rhinosinusitis. mSphere 2019;4.
52. Vaughn A, Shaver C, Clark D. Association Between Culture and Culture-Independent Microtyping in Recalcitrant Chronic Rhinosinusitis. Ear Nose Throat J 2019;98:94-7.
53. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. Lancet 1986;2:359-60.
54. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. Rhinol Suppl 1992;14:77-81.
55. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2001;125:265-9.
56. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with Staphylococcus aureus? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. Rhinology. 2008;46:92-8.
57. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald PJ. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2012;122:2148-53.
58. Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: Our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. Clin Otolaryngol. 2013;38:254-8.
59. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. Eur Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis 2015;132:119-23.
60. Workman AD, Maina IW, Brooks SG, et al. The Role of Quinine-Responsive Taste Receptor Family 2 in Airway Immune Defense and Chronic Rhinosinusitis. Front Immunol.2018;9:624.
61. Day N, Mainardi JL, Malinvaud D, Bonfils P. [Bacteriological study of ethmoid specimens from patients with nasal polyposis after ethmoidal surgery]. Ann Otolaryngol. Chir Cervicofac 2009;126:196-202.
62. Anand V, Levine H, Friedman M, et al. Intravenous antibiotics for refractory rhinosinusitis in nonsurgical patients: Preliminary findings of a prospective study. Am J Rhinol.2003;17:363-8.
63. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
64. Furukido K, Takeno S, Ueda T, Yajin K. Cytokine profile in paranasal effusions in patients with chronic sinusitis using the YAMIK sinus catheter with and without betamethasone. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2005;262:50-4.
65. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM, et al. Intrasinus administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. Laryngoscope. 2002;112:858-64.
66. Kiris M, Muderris T, Yalciner G, Bercin S, Sevil E, Gul F. Intrapolyp steroid injection for nasal polyposis: randomized trial of safety and efficacy. Laryngoscope. 2016:1730-5.
67. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. Int Forum Allergy. & Rhinol.2018;8:461-70.
68. Demirel T, Orhan KS, Keleş N, Değer K. Comparison of the efficacy of nasal drop and nasal spray applications of fluticasone propionate in nasal polyps. Kulak burun bogaz ihtisas dergisi : KBB [J of ear, nose, and throat] 2008;18:1-6.
69. Tos M, Svendstrup F, Arndal H, et al. Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal

budesonide compared in patients with nasal polyps. Am J Rhinol.1998;12:183-9.

70. Johansen L, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen S, Synnerstad B. The effect of budesonide (Rhinocort¬Æ) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1993;18:524-7.
71. Djupesland PG, Vlckova I, Hewson G. Impact of baseline nasal polyp size and previous surgery on efficacy of fluticasone delivered with a novel device: a subgroup analysis. American J of Rhinology. & Allergy. 2010;24:291-5.
72. Vlckova I, Navratil P, Kana R, Pavlicek P, Chrbolka P, Djupesland PG. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. Rhinology. 2009;47:419-26.
73. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, et al. NAVIGATE II: randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol.2019;143:126-34.e5.
74. Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, et al. HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Bronchial Asthma: a Blinded, Placebo-Controlled Study. Front Immunol.2018;9:2192.
75. Dixon AE, Castro M, Cohen RI, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. J Allergy Clin Immunol.2015;135:701-9.e5.
76. Nordin S, Olsson P, Hedén Blomqvist E, Stjärne P, Ehnhage A. Effects of FESS and additional fluticasone propionate nasal drops on psychological well-being in nasal polyposis with asthma. Acta Otolaryngol. 2013;133:939-43.
77. Olsson P, Ehnhage A, Nordin S, Stjarne P. Quality of life is improved by endoscopic surgery and fluticasone in nasal polyposis with asthma. Rhinology. 2010;48:325-30.
78. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2010;48:292-9.
79. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg. 1998;124:513-8.
80. Stjärne P, Blomgren K, Cayé-Thomasen P, et al. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Acta Otolaryngol. 2006;126:606-12.
81. Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018;144:605-12.
82. Rawal RB, Deal AM, Ebert C. S. J, et al. Post-operative budesonide irrigations for patients with polyposis: a blinded, randomized controlled trial. Rhinology. 2015;53:227-34.
83. Rotenberg BW, Zhang I, Arra I, Payton KB. Postoperative care for Samter's triad patients undergoing endoscopic sinus surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. Laryngoscope. 2011;121:2702-5.
84. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2015;125:1779-84.
85. Wang C, Lou H, Wang X, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol.2015;135:922-9.e6.
86. 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;139:137-42.
87. Harvey RJ, Wallwork BD, Lund VJ. Anti-inflammatory effects of macrolides: applications in chronic rhinosinusitis. Immunol.Allergy. Clin North Am 2009;29:689-703.
88. Snidvongs K, Pratt E, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2012;2:415-21.
89. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. American J of Rhinology. & Allergy. 2013;27:221-33.
90. Mösges R, Bachert C, Rudack C, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. Adv Ther 2011;28:238-49.
91. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. Rhinology. 2001;39:75-9.
92. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. Rhinology. 2005;43:2-10.
93. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2009;47:280-6.
94. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitus. Rhinology. 1993;31:183-4.
95. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, et al. Functional endoscopic sinus surgery improved asthma symptoms as well as PEFR and olfaction in patients with nasal polyposis. Allergy. 2009;64:762-9.
96. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. Rhinology. 2000;38:185-90.
97. Holmstrom M, Holmström M. Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. Allergy. 1999;54:21-5.
98. Jankowski R, Schrewelius C, Bonfils P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray treatment in patients with nasal polyps. Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg. 2001;127:447-52.
99. Jankowski R, Klossek JM, Attali V, Coste A, Serrano E. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. Allergy. 2009;64:944-50.
100. Keith P, Nieminen J, Hollingworth K, Dolovich J. Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. Clin Exp Allergy. 2000;30:1460-8.
101. Lildholdt T, Rundcrantz H, Lindqvist N. Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps: a double-blind, placebo-controlled study of budesonide. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1995;20:26-30.
102. Pentilla MA. Endoscopic findings after functional and radical sinus surgery: a prospective randomized study. Am J Rhinol.1994;8:71-6.
103. Small CB, Hern, Ez J, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol.2005;116:1275-81.
104. Stjärne P, Mösges R, Jorissen M, et al. A Randomized Controlled Trial of Mometasone Furoate Nasal Spray for the Treatment of Nasal Polyposis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006;132:179-85.
105. Vento SI, Vento K, Blomgren K, Hytönen M, Simola M, Malmberg H. Prevention of relapses of nasal polyposis with intranasal triamcinolone acetonide after polyp surgery: a prospective double-blind, placebo-controlled, randomised study with a 9-month follow-up. Clin Otolaryngol. 2012;37:117-23.
106. Zhou B, He G, Liang J, et al. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:88-94.
107. Venkatesan N, Lavigne P, Lavigne F, Hamid Q. Effects of fluticasone furoate on clinical and immunological outcomes (IL-17) for patients with nasal polyposis naive to steroid treatment. Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.2016;125:213-8.
108. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: Developing guidance for clinical trials. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006;135:S31-80.
109. Holmberg K, Juliusson S, Balder B, Smith DL, Richards DH, Karlsson G. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. Annals of allergy, asthma & immunology 1997;78:270-6.
110. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ, et al. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. J Allergy Clin Immunol.2005;115:1017-23.
111. Dijkstra MD, Ebbens FA, Poublon RM, Fokkens WJ. Fluticasone propionate aqueous nasal spray

does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. Clin Exp Allergy. 2004;34:1395-400.

112. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. Rhinology. 2004;42:57-62.
113. Ruhno J, Andersson B, Denburg J, et al. A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol.1990;86:946-53.
114. Stjärne P, Olsson P, Ålenius M. Use of Mometasone Furoate to Prevent Polyp Relapse After Endoscopic Sinus Surg. Arch. Otolaryng Head & Neck Surg.2009;135:296-302.
115. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. Rhinology. 2015;53:290-302.
116. Bross-Soriano D, Arrieta-Gómez JR, Prado-Calleros H. Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. Otolaryngology--Head & Neck Surg. 2004;130:319-22.
117. Mostafa BE. Fluticasone propionate is associated with severe infection after endoscopic polypectomy. Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg. 1996;122:729-31.
118. Kern RC, Stolovitzky JP, Silvers SL, et al. A phase 3 trial of mometasone furoate sinus implants for chronic sinusitis with recurrent nasal polyps. Int Forum Allergy. & Rhinol.2018;8:471-81.
119. Han JK, Forwith KD, Smith TL, et al. RESOLVE: a randomized, controlled, blinded study of bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis. Int Forum Allergy. & Rhinol.2014;4:861-70.
120. Forwith KD, Han JK, Stolovitzky JP, et al. RESOLVE: bioabsorbable steroid-eluting sinus implants for in-office treatment of recurrent sinonasal polyposis after sinus surgery: 6-month outcomes from a randomized, controlled, blinded study. Int Forum Allergy. & Rhinol.2016;6:573-81.
121. Adriaensen G, Lim KH, Fokkens WJ. Safety and efficacy of a bioabsorbable fluticasone propionate-eluting sinus dressing in postoperative management of endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. Int Forum Allergy. Rhinol. 2017;7:813-20.
122. Marple BF, Smith TL, Han JK, et al. Advance II: a prospective, randomized study assessing safety and efficacy of bioabsorbable steroid-releasing sinus implants. Otolaryngol--Head & Neck Surg.2012;146:1004-11.
123. Shen K-H, Wang Y-HY-P, Hsu T-W, Hsieh L-C, Sun F-J, Wang Y-HY-P. Differential effects of postoperative oral corticosteroid on eosinophilic vs. non-eosinophilic CRSwNP subtypes. Am J Otolaryngol. 2019;40:22-9.
124. Ecevit MC, Erdag TK, Dogan E, Sutay S. Effect of steroids for nasal polyposis surgery: a placebo-controlled, randomized, double-blind study. Laryngoscope. 2015;125:2041-5.
125. Dautremont JF, Mechor B, Rudmik L. The role of immediate postoperative systemic corticosteroids when utilizing a steroid-eluting spacer following sinus surgery. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2014;150:689-95.
126. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does oral prednisolone increase the efficacy of subsequent nasal steroids in treating nasal polyposis? American J Rhinol & Allergy.. 2012;26:455-62.
127. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. Ann Intern Med 2011;154:293-302.
128. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. J Allergy Clin Immunol.2006;118:128-33.
129. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. J Cutan Med Surg. 2008;12:77-81.
130. Normansell R, Kew KM, Mansour G. Different oral corticosteroid regimens for acute asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2016, 10.1002/14651858.CD011801.pub2:Cd011801.
131. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews 2018;3:CD006897-CD.
132. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. Clinical and Translational Allergy. 2020;10:1.
133. Lane AP, Pine HS, Pillsbury 3rd HC. Allergy. testing and immunotherapy in an academic otolaryngology practice: a 20-year review. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2001;124:9-15.
134. Park JJH, Seidel DU, Bachert C, Dazert S, Kostev K. Medication use in patients with chronic rhinosinusitis in Germany - a large retrospective patient-based study. Rhinology. 2019;57:94-100.
135. Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Antihistamines for treating rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled studies. J Laryngol. Otol. 2018;132:105-10.
136. Haye R, Aanesen JP, Burtin B, Donnelly F, Duby C. The effect of cetirizine on symptoms and signs of nasal polyposis. J Laryngol. Otol. 1998;112:1042-6.
137. Wentzel JL, Soler ZM, DeYoung K, Nguyen SA, Lohia S, Schlosser RJ. Leukotriene antagonists in nasal polyposis: a meta-analysis and systematic review. American J of Rhinology. & Allergy. 2013;27:482-9.
138. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, et al. Polyposis nasi--improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. Laryngorhinootologie 2007;86:282-6.
139. Schaper C, Noga O, Koch B, et al. Anti-inflammatory properties of montelukast, a leukotriene receptor antagonist in patients with asthma and nasal polyposis. J Investig Allergol Clin Immunol.2011;21:51-8.
140. Mostafa BE, Abdel Hay H, Mohammed HE, Yamani M. Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. ORL; J for oto-rhino-laryngology and its related specialties 2005;67:148-53.
141. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2008;139:682-7.
142. Vuralkan E, Saka C, Akin I, et al. Comparison of montelukast and mometasone furoate in the prevention of recurrent nasal polyps. Ther Adv Respir Dis 2012;6:5-10.
143. Suri A, Gupta R, Gupta N, Kotwal S. Montelukast as an adjunct to treatment of chronic rhinosinusitis with polyposis: A prospective randomized controlled trial. JK Science 2015;17:92-5.
144. Van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelús S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. The Laryngoscope. 2018;128:1743-51.
145. Philip G, Hustad CM, Malice MP, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast. J Allergy Clin Immunol.2009;124:699-706.e8.
146. Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast. J Allergy Clin Immunol.2009;124:691-6.e6.
147. Law SWY, Wong AYS, Anand S, Wong ICK, Chan EW. Neuropsychiatric Events Associated with Leukotriene-Modifying Agents: A Systematic Review. Drug Saf 2018;41:253-65.
148. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. Pharmacol Res Perspect 2017;5.
149. Barnes ML, Biallosterski BT, Gray RD, Fardon TC, Lipworth BJ. Decongestant effects of nasal xylometazoline and mometasone furoate in persistent allergic rhinitis. Rhinology. 2005;43:291-5.
150. Graf P, Hallén H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. Acta Otolaryngol. 1995;115:71-5.
151. Johansson L, Oberg D, Melén I, Bende M. Do topical nasal decongestants affect polyps? Acta Otolaryngol. 2006;126:288-90.
152. Kirtsreesakul V, Khanuengkitkong T, Ruttanaphol S. Does oxymetazoline increase the efficacy of nasal steroids in treating nasal polyposis? American J Rhinol & Allergy.. 2016;30:195-200.
153. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol.2011;127:927-34.
154. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. Am J Rhinol.Allergy.. 2013;27:102-8.

155. Humphreys MR, Grant D, McKean SA, Eng CY, Townend J, Evans AS. Xylometazoline hydrochloride 0.1 per cent versus physiological saline in nasal surgical aftercare: a randomised, single-blinded, comparative clinical trial. J Laryngol. Otol. 2009;123:85-90.
156. Friedman M, Vidyasagar R, Joseph N. A randomized, prospective, double-blind study on the efficacy of dead sea salt nasal irrigations. Laryngoscope. 2006;116:878-82.
157. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2007;137:815-21.
158. Freeman SR, Sivayoham ES, Jepson K, de Carpentier J. A preliminary randomised controlled trial evaluating the efficacy of saline douching following endoscopic sinus surgery. Clin Otolaryngol. 2008;33:462-5.
159. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, et al. Dead Sea salt irrigations vs saline irrigations with nasal steroids for symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized, prospective double-blind study. Int Forum Allergy. & Rhinol.2012;2:252-7.
160. Farag AA, Deal AM, McKinney KA, et al. Single-blind randomized controlled trial of surfactant vs hypertonic saline irrigation following endoscopic endonasal surgery. Int Forum Allergy. & Rhinol.2013;3:276-80.
161. Low TH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:225-31.
162. Macdonald KI, Wright ED, Sowerby LJ, et al. Squeeze bottle versus saline spray after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a pilot multicentre trial. American J Rhinol & Allergy.. 2015;29:e13-7.
163. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, Weber R, Riechelmann H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. Rhinology. 2016;54:302-10.
164. Nimsakul S, Ruxrungtham S, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K. Does Heating up Saline for Nasal Irrigation Improve Mucociliary Function in Chronic Rhinosinusitis? American J Rhinol & Allergy.. 2018;32:106-11.
165. Nikakhlagh S, Abshirini H, Lotfi M, Mohammadi SM, Saki N. A comparison between the effects of nasal lavage with hypertonic, isotonic and hypotonic saline solutions for the treatment of chronic sinusitis. J of global pharma technology 2016;8:68-73.
166. Mozzanica F, Preti A, Gera R, et al. Double-blind, randomised controlled trial on the efficacy of saline nasal irrigation with sodium hyaluronate after endoscopic sinus surgery. J Laryngol. Otol. 2019;133:300-8.
167. Casale M, Sabatino L, Frari V, et al. The potential role of hyaluronan in minimizing symptoms and preventing exacerbations of chronic rhinosinusitis. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:345-8.
168. Macchi A, Terranova P, Digilio E, Castelnuovo P. Hyaluronan plus saline nasal washes in the treatment of rhino-sinusal symptoms in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for rhino-sinusal remodeling. Int J Immunopathol Pharmacol 2013;26:137-45.
169. Lee VS, Humphreys IM, Purcell PL, Davis GE. Manuka honey sinus irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Int Forum Allergy. & Rhinol. 2017 Apr;7(4):365-372.
170. Hashemian F, Baghbanian N, Majd Z, Rouini MR, Jahanshahi J, Hashemian F. The effect of thyme honey nasal spray on chronic rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:1429-35.
171. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharsri P, et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexpanthenol nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. Chotmaihet thangphaet [J of the Medical Association of Thailand] 2012;95:58-63.
172. 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.
173. Taccariello M, Parikh A, Darby Y, Scadding G. Nasal douching as a valuable adjunct in the management of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 1999;37:29-32.
174. Yu MS, Kim BH, Kang SH, Lim DJ. Low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation for chronic sinonasal symptoms: a prospective randomized placebo-controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;274:1527-33.
175. Liang KL, Su MC, Tseng HC, Jiang RS. Impact of pulsatile nasal irrigation on the prognosis of functional endoscopic sinus surgery. J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008;37:148-53.
176. Ooi ML, Jothin A, Bennett C, et al. Manuka honey sinus irrigations in recalcitrant chronic rhinosinusitis: phase 1 randomized, single-blinded, placebo-controlled trial. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019, 10.1002/alr.22423.
177. Heatley DG, McConnell KE, Kille TL, Leverson GE. Nasal irrigation for the alleviation of sinonasal symptoms. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2001;125:44-8.
178. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2006;20:191-6.
179. Jiang RS, Liang KL, Wu SH, Su MC, Chen WK, Lu FJ. Electrolyzed acid water nasal irrigation after functional endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:176-81.
180. Lin L, Tang X, Wei J, Dai F, Sun G. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. Am J Otolaryngol. 2017;38:383-9.
181. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. The Laryngoscope. 2011;121:2468-72.
182. Passali D, Fiorella R, Camaioni A, et al. Glucan solution nasal spray vs saline in the treatment of chronic rhinosinusitis: a multi-centric double blind randomised clinical trial. Clin Ter 2007;158:139-45.
183. Pigret D, Jankowski R. Management of post-ethmoidectomy crust formation: randomized single-blind clinical trial comparing pressurized seawater versus antiseptic/mucolytic saline. Rhinology. 1996;34:38-40.
184. Culig J, Leppée M, Vceva A, Djanic D. Efficiency of hypertonic and isotonic seawater solutions in chronic rhinosinusitis. Medicinski glasnik : official publication of the medical association of zenica-doboj canton, bosnia and herzegovina 2010;7:116-23.
185. Cantone E, Castagna G, Sicignano S, et al. Impact of intranasal sodium hyaluronate on the short-term quality of life of patients undergoing functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. & Rhinol.2014;4:484-7.
186. Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, Quaranta N. Assessment of biofilm by nasal cytology in different forms of rhinitis and its functional correlations. Eur Ann Allergy Clin Immunol.2013;45:25-9.
187. Fooanant S, Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpanthenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. J Med Assoc Thai 2008;91:1558-63.
188. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. Laryngoscope. 2004;114:2224-7.
189. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. Clin Otolaryngol. 2013;38:297-305.
190. Turner JH, Wu J, Dorminy CA, Chandra RK. Safety and tolerability of surfactant nasal irrigation. Int Forum Allergy. Rhinol. 2017;7:809-12.
191. Cantone E, Iengo M. Effect of sodium hyluronate added to topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. American J Rhinol & Allergy.. 2016.
192. Jull AB, Cullum N, Dumville JC, Westby MJ, Deshpande S, Walker N. Honey as a topical treatment for wounds. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 10.1002/14651858.CD005083. pub4:Cd005083.
193. Henatsch D, Wesseling F, Kross KW, Stokroos RJ. Honey and beehive products in otorhinolaryngology: a narrative review. Clin Otolaryngol. 2016;41:519-31.
194. Mosges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ. Dexpanthenol: an Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. Adv Ther 2017:1-9.
195. Kehrl W, Sonnemann U. [Dexpanthenol nasal spray as an effective therapeutic principle for treatment of rhinitis sicca anterior]. Laryngorhinootologie 1998;77:506-12.
196. Pique N, Gomez-Guillen MDC, Montero MP.

Xyloglucan, a Plant Polymer with Barrier Protective Properties over the Mucous Membranes: An Overview. Int J Mol Sci 2018;19.

197. Ottaviano G, Marioni G, Staffieri C, et al. Effects of sulfurous, salty, bromic, iodic thermal water nasal irrigations in nonallergic chronic rhinosinusitis: a prospective, randomized, double-blind, clinical, and cytological study. Am J Otolaryngol. 2011;32:235-9.
198. Passali D, Lauriello M, Passali GC, et al. Clinical evaluation of the efficacy of Salsomaggiore (Italy) thermal water in the treatment of rhinosinusal pathologies. Clin Ter 2008;159:181-8.
199. Passali FM, Crisanti A, Passali GC, et al. Efficacy of inhalation therapy with water of Salsomaggiore (Italy) in chronic and recurrent nasosinusal inflammation treatment. Clin Ter 2008;159:175-80.
200. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps, Asthma, and Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. J Allergy Clin Immunol.Pract 2017;5:1061-70.e3.
201. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. Allergy. 2019;74:28-39.
202. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. J Allergy Clin Immunol.1982;69:11-9.
203. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. Immunol.Allergy. Clin North Am 2013;33:211-22.
204. Mortazavi N, Esmaeilzadeh H, Abbasinazari M, et al. Clinical and immunological efficacy of aspirin desensitization in nasal polyp patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. Iranian J of Pharmaceutical Research. 2017;16:1639-47.
205. Esmaeilzadeh H, Nabavi M, Aryan Z, et al. Aspirin desensitization for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. Clin Immunol.2015;160:349-57.
206. Świerczyńska-Krępa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. J Allergy Clin Immunol.2014;134:883-90.
207. Fruth K, Pogorzelski B, Schmidtmann I, et al. Low-dose aspirin desensitization in individuals with aspirin-exacerbated respiratory disease. Allergy. 2013;68:659-65.
208. Patriarca G, Bellioni P, Nucera E, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. Ann Allergy. 1991;67:588-92.
209. Scadding GK, Hassab M, Darby YC, Lund VJ, Freedman A. Intranasal lysine aspirin in recurrent nasal polyposis. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1995;20:561-3.
210. Ogata N, Darby Y, Scadding G. Intranasal lysine-aspirin administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma. J Laryngol. Otol. .2007;121:1156-60.
211. Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. Laryngoscope. 2005;115:1385-90.
212. Schneider TR, Johns CB, Palumbo ML, Murphy KC, Cahill KN, Laidlaw TM. Dietary Fatty Acid Modification for the Treatment of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: A Prospective Pilot Trial. J Allergy Clin Immunol. Pract. 2018;6:825-31.
213. Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. Mayo Clin Proc 1999;74:877-84.
214. Lackner A, Stammberger H, Buzina W, et al. Fungi: a normal content of human nasal mucus. Am J Rhinol.2005;19:125-9.
215. Hoggard M, Zoing M, Biswas K, Taylor MW, Douglas RG. The sinonasal mycobiota in chronic rhinosinusitis and control patients. Rhinology. 2019;57:190-9.
216. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. Allergy. 2005;60:583-601.
217. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. J Allergy Clin Immunol.2004;114:155-212.
218. Head K, Sharp S, Chong LY, Hopkins C, Philpott C. Topical and systemic antifungal therapy for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9:CD012453.
219. Hashemian F, Hashemian F, Molaali N, Rouini M, Roohi E, Torabian S. Clinical effects of topical antifungal therapy in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intranasal fluconazole. EXCLI J 2016;15:95-102.
220. Weschta M, Rimek D, Formanek M, Polzehl D, Podbielski A, Riechelmann H. Topical antifungal treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized, double-blind clinical trial. J Allergy Clin Immunol. 2004;113:1122-8.
221. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. J Allergy Clin Immunol.2005;115:125-31.
222. Ebbens FA, Scadding GK, Badia L, et al. Amphotericin B nasal lavages: not a solution for patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol.2006;118:1149-56.
223. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Am J Rhinol. 2008;22:52-8.
224. Gerlinger I, Fittler A, Fonai F, Patzko A, Mayer A, Botz L. Postoperative application of amphotericin B nasal spray in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis, with a review of the antifungal therapy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266:847-55.
225. Jiang RS, Hsu SH, Liang KL. Amphotericin B nasal irrigation as an adjuvant therapy after functional endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy. 2015;29:435-40.
226. Yousefi J, Akhavan A, Hoseini-Motlagh R, Banaei-Boroujeni S, Panahi Y, Khosravi MH. Effect of Amphotericin B on Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Double-blind Randomized Clinical Trial Razavi International J of Medicine 2017;5:e64550.
227. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Efficacy of nasal irrigation with 200 mug/mL amphotericin B after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Int Forum Allergy. Rhinol. 2018;8:41-8.
228. Zhang N, Holtappels G, Gevaert P, et al. Mucosal tissue polyclonal IgE is functional in response to allergen and SEB. Allergy. 2011;66:141-8.
229. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. The J Allergy Clin Immunol.2013;131:110-6.e1.
230. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2010;48:318-24.
231. MacGlashan DW, Jr., Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. J Immunol.1997;158:1438-45.
232. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, et al. Humanization of an antibody directed against IgE. J Immunol.1993;151:2623-32.
233. Di Bona D, Fiorino I, Taurino M, et al. Long-term "real-life" safety of omalizumab in patients with severe uncontrolled asthma: A nine-year study. Respir Med 2017;130:55-60.
234. Oblitas CM, Galeano-Valle F, Vela-De La Cruz L, Del Toro-Cervera J, Demelo-Rodriguez P. Omalizumab as a Provoking Factor for Venous Thromboembolism. Drug Target Insights 2019;13:1177392819861987.
235. Denburg JA, Sehmi R, Upham J. Regulation of IL-5 receptor on eosinophil progenitors in allergic inflammation: role of retinoic acid. Int Arch Allergy. Immunol.2001;124:246-8.
236. Sahlstrand-Johnson P, Ohlsson B, Von Buchwald C, Jannert M, Ahlner-Elmqvist M. A multi-centre study on quality of life and absenteeism in patients with CRS referred for endoscopic surgery. Rhinology. 2011;49:420-8.
237. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. J Allergy Clin Immunol.1997;99:837-42.
238. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. J Allergy Clin Immunol.2017;140:1024-31.e14.
239. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. The J Allergy Clin Immunol.2011;128:988-9.
240. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol.2006;118:1133-41.
241. Leung E, Al Efraij K, FitzGerald J. The safety of mepolizumab for the treatment of asthma.

Expert Opin Drug Saf 2017;16:397-404.
242. Mitchell P, Leigh R. A drug safety review of treating eosinophilic asthma with monoclonal antibodies. Expert Opin Drug Saf. 2019, 10.1080/14740338.2019.1675634:1-10.
243. Tsetsos N, Goudakos JK, Daskalakis D, Konstantinidis I, Markou K. Monoclonal antibodies for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a systematic review. Rhinology. 2018;56:11-21.
244. Kang EG, Narayana PK, Pouliquen IJ, Lopez MC, Ferreira-Cornwell MC, Getsy JA. Efficacy and safety of mepolizumab administered subcutaneously for moderate to severe atopic dermatitis. Allergy. 2019, 10.1111/all.14050.
245. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019;74:2312-9.
246. Bagnasco D, Ferrando M, Varricchi G, Passalacqua G, Canonica GW. A Critical Evaluation of Anti-IL-13 and Anti-IL-4 Strategies in Severe Asthma. Int Arch Allergy. Immunol.2016;170:122-31.
247. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:469-79.
248. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019;394:1638-50.
249. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. N Engl J Med 2013;368:2455-66.
250. Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. J Allergy Clin Immunol.Pract 2019;7:2462-5.e1.
251. Bachert C, Zinreich SJ, Hellings PW, et al. Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin18.282.
252. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Allergy. 2019, 10.1111/all.13984.
253. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. J Allergy Clin Immunol.Pract 2019;7:2447-9.e2.
254. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. Br J Dermatol 2019;181:459-73.
255. Psaltis AJ, Wormald PJ. Therapy of Sinonasal Microbiome in CRS: A Critical Approach. Curr Allergy. Asthma Rep 2017;17:59.
256. Cervin AU. The Potential for Topical Probiotic Treatment of Chronic Rhinosinusitis, a Personal Perspective. Front Cell Infect Microbiol 2017;7:530.
257. Mukerji SS, Pynnonen MA, Kim HM, Singer A, Tabor M, Terrell JE. Probiotics as adjunctive treatment for chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;140:202-8.
258. Martensson A, Abolhalaj M, Lindstedt M, et al. Clinical efficacy of a topical lactic acid bacterial microbiome in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Laryngoscope. investigative otolaryngology 2017;2:410-6.
259. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 10.1002/14651858.CD001287.pub5:Cd001287.
260. Tarrant BJ, Le Maitre C, Romero L, et al. Mucoactive agents for chronic, non-cystic fibrosis lung disease: A systematic review and meta-analysis. Respirology. 2017;22:1084-92.
261. Majima Y, Kurono Y, Hirakawa K, et al. Efficacy of combined treatment with S-carboxymethylcysteine (carbocisteine) and clarithromycin in chronic rhinosinusitis patients without nasal polyp or with small nasal polyp. Auris Nasus Larynx. 2012;39:38-47.
262. Hoza J, Salzman R, Starek I, Schalek P, Kellnerova R. Efficacy and safety of erdosteine in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis - a pilot study. Rhinology. 2013;51:323-7.
263. Dal Negro RW. Erdosteine: antitussive and anti-inflammatory effects. Lung. 2008;186 Suppl 1:S70-3.
264. Rezaeian A, Amoushahi Khouzani S. Effect of Nigella sativa Nasal Spray on the Treatment of Chronic Rhinosinusitis Without a Nasal Polyp. Allergy and Rhinology. 2018;9.
265. Anushiravani M, Bakhshaee M, Taghipour A, Mehri MR. Comparison of the therapeutic effect of the Persian Medicine Protocol with the common treatment of chronic rhinosinusitis: a randomized clinical trial. Electronic Physician [Electronic Resource] 2018;10:7017-27.
266. Vazifehkah S, Shams-Ardekani MR, Kamalinejad M, et al. Evaluation of a novel natural drop for treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a single blind randomized trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2016;6:943-9.
267. Madani AA, Azadbakht M, Kosarian M, Rabie P, Khalilian AR. Origanum vulgare inhaler in the treatment of chronic rhinosinusitis, a double blind placebo controlled randomized clinical trial. International J of biology and biotechnology 2006;3:547-50.
268. Palm J, Steiner I, Abramov-Sommariva D, et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2017;55:142-51.
269. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. Rhinology. 2012;50:417-26.
270. Witt C, Keil T, Selim D, et al. Outcome and costs of homoeopathic and conventional treatment strategies: a comparative cohort study in patients with chronic disorders. Complement Ther Med 2005;13:79-86.
271. Liang KL, Su YC, Tsai CC, Lin JS, Jiang RS, Su MC. Postoperative care with Chinese herbal medicine or amoxicillin after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. American J Rhinol & Allergy. 2011;25:170-5.
272. Stavem K, Røssberg E, Larsson PG. Health-related quality of life in a trial of acupuncture, sham acupuncture and conventional treatment for chronic sinusitis. BMC Res Notes 2008;1:37-.
273. Rossberg E, Larsson PG, Birkeflet O, Soholt LE, Stavem K. Comparison of traditional Chinese acupuncture, minimal acupuncture at non-acupoints and conventional treatment for chronic sinusitis. Complement Ther Med. 2005;13:4-10.
274. Rössberg E, Larsson PG, Birkeflet O, Söholt LE, Stavem K. Comparison of traditional Chinese acupuncture, minimal acupuncture at non-acupoints and conventional treatment for chronic sinusitis. Complement Ther Med.2005;13:4-10.
275. Liu SH, Chuang WC, Lam W, Jiang Z, Cheng YC. Safety surveillance of traditional Chinese medicine: current and future. Drug Saf .2015;38:117-28.
276. Chan MWC, Wu XY, Wu JCY, Wong SYS, Chung VCH. Safety of Acupuncture: Overview of Systematic Reviews. Sci Rep 2017;7:3369.
277. Miyake MM, Nocera A, Levesque P, et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of verapamil for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol.2017;140:271-3.
278. Kroflic B, Coer A, Baudoin T, Kalogjera L. Topical furosemide versus oral steroid in preoperative management of nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006;263:767-71.
279. Passàli D, Bernstein JM, Passali FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. Treatment of recurrent chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis. Arch Otolaryngol. Head & Neck Surg. 2003;129:656-9.
280. Passàli D, Mezzedimi C, Passàli GC, et al. Efficacy of inhalation form of furosemide to prevent postsurgical relapses of rhinosinusal polyposis. ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec. 2000;62:307-10.
281. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. Allergol Immunopathol. (Madr) 1996;24:13-8.
282. Zheng C, Wang Z, Lacroix JS. Effect of intranasal treatment with capsaicin on the recurrence of polyps after polypectomy and ethmoidectomy. Acta Otolaryngol. 2000;120:62-6.
283. Gevorgyan A, Segboer C, Gorissen R, van Drunen CM, Fokkens W. Capsaicin for non-allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015, 10.1002/14651858.CD010591.pub2:Cd010591.
284. Katle EJ, Hatlebakk JG, Grimstad T, Kvaloy JT, Steinsvag SK. Gastro-oesophageal reflux in patients with chronic rhino-sinusitis investigated with multichannel impedance - pH monitoring. Rhinology. 2017;55:27-33.
285. Leason SR, Barham HP, Oakley G, et al. Association of gastro-oesophageal reflux and chronic rhinosinusitis: systematic review and

meta-analysis. Rhinology. 2017;55:3-16.

286. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 2017;83:356-63.
287. Anzic SA, Turkalj M, Zupan A, Labor M, Plavec D, Baudoin T. Eight weeks of omeprazole 20 mg significantly reduces both laryngopharyngeal reflux and comorbid chronic rhinosinusitis signs and symptoms: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Otolaryngol. 2018;43:496-501.
288. Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Yan Y, Al-Aly Z. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. BMJ Open. 2017;7:e015735.
289. Shiraev TP, Bullen A. Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. Heart Lung Circ. 2018;27:443-50.
290. Meng Q, Li P, Li Y, et al. Broncho-vaxom alleviates persistent allergic rhinitis in patients by improving Th1/Th2 cytokine balance of nasal mucosa. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.161.
291. Kearney SC, Dziekiewicz M, Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. Ann Allergy. Asthma Immunol.2015;114:364-9.
292. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. Int Immunopharmacol 2018;54:198-209.
293. Triantafillou V, Workman AD, Patel NN, et al. Broncho-Vaxom (OM-85 BV) soluble components stimulate sinonasal innate immunity. Int Forum Allergy. & Rhinol.2019;9:370-7.
294. Heintz B, Schlenter WW, Kirsten R, Nelson K. Clinical efficacy of Broncho-Vaxom in adult patients with chronic purulent sinusitis--a multi-centric, placebo-controlled, double-blind study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989;27:530-4.
295. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Toxic effects of ultraviolet radiation on the skin. Toxicol Appl Pharmacol 2004;195:298-308.
296. Dulguerov N, Guin, N., et al. Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis: a double blind randomized placebo-controlled trial. Rhinology. 2017;55:106-12.
297. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;50:1-12.
298. Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, et al. Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol.2005;115:541-7.
299. Kemeny L, Koreck A. Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. J Photochem Photobiol B 2007;87:58-65.
300. Kiricsi Á, Tiszlavicz L, Rázga Z, et al. Prospective, multicenter, randomized clinical study to evaluate the clinical efficacy and tolerability of long term mixed ultraviolet and visible light phototherapy in eosinophil nasal polyps. J of photochemistry and photobiology B, biology 2017;176:118-23.
301. van Agthoven M, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Marijke van Bolhuis E, Uyl-de Groot CA, Busschbach JJ. Quality of life of patients with refractory chronic rhinosinusitis: effects of filgrastim treatment. Am J Rhinol.2001;15:231-7.
302. Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, et al. Efficacy of a carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. Respir Res. 2013;14:124.
303. Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, et al. Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. BMC Complement Altern Med 2012;12:147.
304. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. Respir Res.. 2015;16:121.
305. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmüllner R, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. Respir Res.. 2010;11:108.
306. Scott JR, Krishnan R, Rotenberg BW, Sowerby LJ. The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. Le J d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale [J of otolaryngology - head & neck surgery] 2017;46:64.
307. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. American J of Rhinology. & Allergy. 2014;28:145-50.
308. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. The J Allergy Clin Immunol.2015;136:1431-40.
309. Sel S, Wegmann M, Dicke T, et al. Effective prevention and therapy of experimental allergic asthma using a GATA-3-specific DNAzyme. J Allergy Clin Immunol.2008;121:910-6.e5.
310. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNAzyme. N Engl J Med 2015;372:1987-95.
311. Garn H, Renz H. GATA-3-specific DNAzyme - A novel approach for stratified asthma therapy. Eur J Immunol.2017;47:22-30.
312. Greulich T, Hohlfeld JM, Neuser P, et al. A GATA3-specific DNAzyme attenuates sputum eosinophilia in eosinophilic COPD patients: a feasibility randomized clinical trial. Respir Res. 2018;19:55.
313. Fuhst R, Runge F, Buschmann J, et al. Toxicity profile of the GATA-3-specific DNAzyme hgd40 after inhalation exposure. Pulm Pharmacol Ther 2013;26:281-9.
314. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies. J Allergy Clin Immunol.2019;143:2227-37.e10.
315. Kano G, Bochner BS, Zimmermann N. Regulation of Siglec-8-induced intracellular reactive oxygen species production and eosinophil cell death by Src family kinases. Immunobiology 2017;222:343-9.
316. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. Pharmacol Ther 2011;132:333-51.
317. Baatjes AJ, Smith SG, Dua B, Watson R, Gauvreau GM, O'Byrne PM. Treatment with anti-OX40L or anti-TSLP does not alter the frequency of T regulatory cells in allergic asthmatics. Allergy. 2015;70:1505-8.
318. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma. Clinical and experimental allergy : J of the British Society for Allergy. and Clinical Immunology 2014;44:29-37.
319. Michel O, Dinh PH, Doyen V, Corazza F. Anti-TNF inhibits the airways neutrophilic inflammation induced by inhaled endotoxin in human. BMC Pharmacol Toxicol 2014;15:60.
320. Antoniu SA, Mihaltan F, Ulmeanu R. Anti-TNF-alpha therapies in chronic obstructive pulmonary diseases. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:1203-11.
321. Cazzola M, Polosa R. Anti-TNF-alpha and Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol.2006;6:43-50.
322. Antoniu SA. Infliximab for chronic obstructive pulmonary disease: towards a more specific inflammation targeting? Expert Opin Investig Drugs 2006;15:181-4.
323. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. Nat Clin Pract Rheumatol 2006;2:602-10.
324. Golebski K, Ros XR, Nagasawa M, et al. IL-1beta, IL-23, and TGF-beta drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation. Nat Commun. 2019;10:2162.
325. Nirula A, Nilsen J, Klekotka P, et al. Effect of IL-17 receptor A blockade with brodalumab in inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2016;55:ii43-ii55.
326. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1294-302.
327. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. Curr Opin Pulm Med. 2015;21:33-8.
328. Nair P, Gaga M, Zervas E, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Clin Exp Allergy. 2012;42:1097-103.
329. O'Byrne PM, Metev H, Puu M, et al. Efficacy

and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2016;4:797-806.

330. Panousis C, Dhagat U, Edwards KM, et al. CSL311, a novel, potent, therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common beta chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. MAbs 2016;8:436-53.
331. Mitchell PD, El-Gammal AI, O'Byrne PM. Emerging monoclonal antibodies as targeted innovative therapeutic approaches to asthma. Clin Pharmacol Ther 2016;99:38-48.
332. Golebski K, van Tongeren J, van Egmond D, de Groot EJ, Fokkens WJ, van Drunen CM. Specific Induction of TSLP by the Viral RNA Analogue Poly(I:C) in Primary Epithelial Cells Derived from Nasal Polyps. PLoS One 2016;11:e0152808.
333. Nagarkar DR, Poposki JA, Tan BK, et al. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. The J Allergy Clin Immunol.2013;132:593-600.e12.
334. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. N Engl J Med 2014;370:2102-10.
335. Shin HW, Kim DK, Park MH, et al. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol.2015;135:1476-85.e7.
336. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. Staphylococcus aureus Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:452-63.
337. Teufelberger AR, Nordengrun M, Braun H, et al. The IL-33/ST2 axis is crucial in type 2 airway responses induced by Staphylococcus aureus-derived serine protease-like protein D. The J Allergy Clin Immunol.2018;141:549-59.e7.
338. Ishinaga H, Kitano M, Toda M, et al. Interleukin-33 induces mucin gene expression and goblet cell hyperplasia in human nasal epithelial cells. Cytokine. 2017;90:60-5.
339. Poposki JA, Klingler AI, Tan BK, et al. Group 2 innate lymphoid cells are elevated and activated in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Immunity, inflammation and disease. 2017;5:233-43.
340. Mjosberg J, Bernink J, Golebski K, et al. The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells. Immunity 2012;37:649-59.
341. Van Crombruggen K, Taveirne S, Holtappels G, Leclercq G, Bachert C. Innate lymphoid cells in the upper airways: importance of CD117 and IL-1RI expression. Eur Respir J. 2018;52.
342. Krysko O, Teufelberger A, Nevel SV, Krysko DV, Bachert C. Protease/antiprotease network in allergy: The role of Staphylococcus aureus protease-like proteins. Allergy. 2019, https://dx.doi.org/10.1111/all.13783.
343. Venkataramani S, Low S, Weigle B, et al. Design and characterization of Zweimab and Doppelmab, high affinity dual antagonistic anti-TSLP/IL13 bispecific antibodies. Biochem Biophys Res Commun 2018;504:19-24.
344. Bikker A, Hack CE, Lafeber FP, van Roon JA. Interleukin-7: a key mediator in T cell-driven autoimmunity, inflammation, and tissue destruction. Curr Pharm Des 2012;18:2347-56.
345. Nagasawa M, Heesters BA, Kradolfer CMA, et al. KLRG1 and NKp46 discriminate subpopulations of human CD117+CRTH2− ILCs biased toward ILC2 or ILC3. The J of Experimental Medicine. 2019;216:1762-76.
346. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. J Exp Med. 2006;203:1701-11.
347. Belarif L, Mary C, Jacquemont L, et al. IL-7 receptor blockade blunts antigen-specific memory T cell responses and chronic inflammation in primates. Nat Commun. 2018;9:4483.
348. He R, Geha RS. Thymic stromal lymphopoietin. Ann N Y Acad Sci. 2010;1183:13-24.
349. Krabbendam L, Bal SM, Spits H, Golebski K. New insights into the function, development, and plasticity of type 2 innate lymphoid cells. Immunol.Rev. 2018;286:74-85.
350. Ellis J, van Maurik A, Fortunato L, et al. Anti-IL-7 receptor α monoclonal antibody (GSK2618960) in healthy subjects – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Clin Pharmacol. 2019;85:304-15.
351. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2011;31:986-1000.
352. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. Clin Sci (Lond) 2017;131:1541-58.
353. Mjosberg JM, Trifari S, Crellin NK, et al. Human IL-25- and IL-33-responsive type 2 innate lymphoid cells are defined by expression of CRTH2 and CD161. Nat Immunol. 2011;12:1055-62.
354. Diamant Z, Aalders W, Parulekar A, Bjermer L, Hanania NA. Targeting lipid mediators in asthma: time for reappraisal. Curr Opin Pulm Med. 2019;25:121-7.
355. Roth-Walter F, Adcock IM, Benito-Villalvilla C, et al. Comparing biologicals and small molecule drug therapies for chronic respiratory diseases: An EAACI Taskforce on Immunopharmacology position paper. Allergy. 2019;74:432-48.
356. Ratner P, Andrews CP, Hampel FC, et al. Efficacy and safety of setipiprant in seasonal allergic rhinitis: results from Phase 2 and Phase 3 randomized, double-blind, placebo- and active-referenced studies. Allergy., asthma, and clinical immunology : official J of the Canadian Society of Allergy. and Clinical Immunology 2017;13:18-.
357. Diamant Z, Sidharta PN, Singh D, et al. Setipiprant, a selective CRTH2 antagonist, reduces allergen-induced airway responses in allergic asthmatics. Clin Exp Allergy. 2014;44:1044-52.
358. Singh D, Cadden P, Hunter M, et al. Inhibition of the asthmatic allergen challenge response by the CRTH2 antagonist OC000459. Eur Respir J. 2013;41:46-52.
359. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. Clin Exp Allergy. 2012;42:38-48.
360. Hall IP, Fowler AV, Gupta A, et al. Efficacy of BI 671800, an oral CRTH2 antagonist, in poorly controlled asthma as sole controller and in the presence of inhaled corticosteroid treatment. Pulm Pharmacol Ther 2015;32:37-44.
361. Erpenbeck VJ, Popov TA, Miller D, et al. The oral CRTh2 antagonist QAW039 (fevipiprant): A phase II study in uncontrolled allergic asthma. Pulm Pharmacol Ther 2016;39:54-63.
362. Bateman ED, Guerreros AG, Brockhaus F, et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. Eur Respir J. 2017;50.
363. Pettipher R, Hunter MG, Perkins CM, et al. Heightened response of eosinophilic asthmatic patients to the CRTH2 antagonist OC000459. Allergy. 2014;69:1223-32.
364. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D(2) pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. J Allergy Clin Immunol.2013;131:1504-12.
365. Busse WW, Wenzel SE, Meltzer EO, et al. Safety and efficacy of the prostaglandin D2 receptor antagonist AMG 853 in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol.2013;131:339-45.
366. Gonem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: a single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 2016;4:699-707.
367. Xue L, Fergusson J, Salimi M, et al. Prostaglandin D2 and leukotriene E4 synergize to stimulate diverse TH2 functions and TH2 cell/neutrophil crosstalk. J Allergy Clin Immunol.2015;135:1358-66.e1-11.
368. Zhang G, Zhao Y, Paramasivan S, et al. Bacteriophage effectively kills multidrug resistant Staphylococcus aureus clinical isolates from chronic rhinosinusitis patients. Int Forum Allergy. Rhinol. 2018;8:406-14.
369. Drilling A, Morales S, Jardeleza C, Vreugde S, Speck P, Wormald PJ. Bacteriophage reduces biofilm of Staphylococcus aureus ex vivo isolates from chronic rhinosinusitis patients. Am J Rhinol. Allergy. 2014;28:3-11.
370. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of Pseudomonas aeruginosa Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. Front Cell Infect Microbiol 2017;7:418.
371. Richter K, Ramezanpour M, Thomas N, Prestidge CA, Wormald PJ, Vreugde S. Mind "De GaPP": in vitro efficacy of deferiprone and gallium-protoporphyrin against Staphylococcus aureus biofilms. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:737-43.
372. Bachert C, Holtappels G, Merabishvili M, et al. Staphylococcus aureus controls interleukin-5

release in upper airway inflammation. J Proteomics 2018;180:53-60.

373. Lal D, Jategaonkar AA, Borish L, et al. Management of rhinosinusitis during pregnancy: systematic review and expert panel recommendations. Rhinology. 2016;54:99-104.
374. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. J Allergy Clin Immunol.2003;111:736-42.
375. Dua K, Chopra H, Khurana A, Munjal M. CT scan variations in chronic sinusitis. . Indian J Radiol Imaging 2005;15:315-20.
376. Error M, Ashby S, Orlandi RR, Alt JA. Single-Blinded Prospective Implementation of a Preoperative Imaging Checklist for Endoscopic Sinus Surg. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018;158:177-80.
377. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rucker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis. J Intern Med 2005;257:399-414.
378. Grzegorzek T, Kolebacz B, Stryjewska-Makuch G, Kasperska-Zajac A, Misiolek M. The influence of selected preoperative factors on the course of endoscopic surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Adv Clin Exp Med 2014;23:69-78.
379. Gunel C, Basak HS, Bleier BS. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery. B-ENT 2015;11:123-8.
380. Albu S, Gocea A, Mitre I. Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;143:573-8.
381. Wright ED, Agrawal S. Impact of perioperative systemic steroids on surgical outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with polyposis: evaluation with the novel Perioperative Sinus Endoscopy (POSE) scoring system. Laryngoscope. 2007;117:1-28.
382. Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A. Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. Can J Anaesth 1995;42:373-6.
383. Neel HB, Harner SG, Rice DH. Endoscopic Sinus Surg. Otolaryngology–Head and Neck Surg. 1994;111:100-10.
384. Rudmik L, Holy CE, Smith TL. Geographic variation of endoscopic sinus surgery in the united states. The Laryngoscope. 2015;125:1772-8.
385. Rudmik L, Bird C, Dean S, Dort JC, Schorn R, Kukec E. Geographic Variation of Endoscopic Sinus Surgery in Canada: An Alberta-Based Small Area Variation Analysis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;153:865-74.
386. Toppila-Salmi SK, Rihkanen H, Arffman M, Manderbacka K, Keskimäki I, Hytönen M. Regional differences in endoscopic sinus surgery in Finland. BMJ Open 2018, 10.1136/bmjopen-2018-022173.
387. Venkatraman G, Likosky DS, Zhou W, Finlayson SR, Goodman DC. Trends in endoscopic sinus surgery rates in the Medicare population. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;136:426-30.
388. Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How often is sinus surgery performed for chronic rhinosinusitis with versus without nasal polyps? Am J Rhinol.Allergy. 2018;32:34-9.
389. Dautremont JF, Rudmik L. When are we operating for chronic rhinosinusitis? A systematic review of maximal medical therapy protocols prior to endoscopic sinus surgery. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2015;5:1095-103.
390. Soler ZM, Rudmik L, Hwang PH, Mace JC, Schlosser RJ, Smith TL. Patient-centered decision making in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2013;123:2341-6.
391. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2015;125:1517-22.
392. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. Rhinology. 2016;54:111-6.
393. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clin Otolaryngol. 2006;31:390-8.
394. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2007;137:555-61.
395. Rudmik L, MacE J, Smith T. Low-stage computed tomography chronic rhinosinusitis: What is the role of endoscopic sinus surgery? Laryngoscope. 2011;121:417-21.
396. Laury AM, Chen PG, McMains KC. Randomized Controlled Trial Examining the Effects of Balloon Catheter Dilation on "Sinus Pressure" / Barometric Headaches. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018;159:178-84.
397. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:557-67.
398. Beswick DM, Mace JC, Soler ZM, et al. Appropriateness criteria predict outcomes for sinus surgery and may aid in future patient selection. Laryngoscope. 2018;128:2448-54.
399. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD011995.
400. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD011996.
401. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy. and Rhinology.: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
402. Brooks SG, Trope M, Blasetti M, et al. Preoperative Lund-Mackay computed tomography score is associated with preoperative symptom severity and predicts quality-of-life outcome trajectories after sinus surgery. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2018;8:668-75.
403. Lal D, Hopkins C, Divekar RD. SNOT-22-based clusters in chronic rhinosinusitis without nasal polyposis exhibit distinct endotypic and prognostic differences. Int Forum Allergy. Rhinol. 2018;8:797-805.
404. Soler ZM, Hyer JM, Rudmik L, Ramakrishnan V, Smith TL, Schlosser RJ. Cluster analysis and prediction of treatment outcomes for chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol.2016;137:1054-62.
405. Le PT, Soler ZM, Jones R, Mattos JL, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic Review and Meta-analysis of SNOT-22 Outcomes after Surgery for Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2018;159:414-23.
406. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. Rhinology. J 2015;53:10-7.
407. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;152:546-52.
408. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:124-9.
409. Sahlstrand-Johnson P, Hopkins C, Ohlsson B, Ahlner-Elmqvist M. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and absenteeism in patients with chronic rhinosinuitis - a multi-centre study. Rhinology. 2017;55:251-61.
410. Yip J, Hao W, Eskander A, Lee JM. Wait times for endoscopic sinus surgery influence patient-reported outcome measures in patients with chronic rhinosinusitis who fulfill appropriateness criteria. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:396-401.
411. Gosepath J, Mann WJ. Endonasal sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Otorinolaringologia 2003;53:109-21.
412. Catalano PJ. Minimally invasive sinus technique: what is it? Should we consider it? Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004;12:34-7.
413. Catalano P, Roffman E. Outcome in patients with chronic sinusitis after the minimally invasive sinus technique. Am J Rhinol.2003;17:17-22.
414. Kennedy DW, Zinreich SJ, Shaalan H, Kuhn F, Naclerio R, Loch E. Endoscopic middle meatal antrostomy: theory, technique, and patency. Laryngoscope. 1987;97:1-9.
415. Wadwongtham W, Aeumjaturapat S. Large middle meatal antrostomy vs undisturbed maxillary ostium in the endoscopic sinus surgery of nasal polyposis. Chotmaihet thangphaet [J of the Medical Association of Thailand] 2003;86:S373-8.
416. Albu S, Tomescu E. Small and large middle meatus antrostomies in the treatment of chronic

maxillary sinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. 2004;131:542-7.

417. Kim YH, Jung G, Lee SJ, Ko BY, Jang TY. Outcomes of middle meatal antrostomy after different surgical strategies. Acta Otolaryngol. 2011;131:1002-7.
418. Myller J, Dastidar P, Torkkeli T, Rautiainen M, Toppila-Salmi S. Computed tomography findings after endoscopic sinus surgery with preserving or enlarging maxillary sinus ostium surgery. Rhinology. 2011;49:438-44.
419. Byun JY, Lee JY. Usefulness of partial uncinectomy in patients with localized maxillary sinus pathology. Curr Opin Pulm Med.2014;35:594-7.
420. Kuehnemund M, Lopatin A, Amedee RG, Mann WJ. Endonasal sinus surgery: extended versus limited approach. Am J Rhinol.2002;16:187-92.
421. Pang YT, Willatt DJ. Do antral washouts have a place in the current management of chronic sinusitis? J Laryngol. Otol. 1996;110:926-8.
422. Byun JY, Lee JY. Canine fossa puncture for severe maxillary disease in unilateral chronic sinusitis with nasal polyp. Laryngoscope. 2013;123:E79-E84.
423. Velasquez N, Thamboo A, Abuzeid WM, Nayak JV. Safe treatment of ethmoid sinusitis utilizing minimally invasive ethmoid punch sinusotomy in chronic rhinosinusitis without polyposis patients. Laryngoscope. 2017;127:1268-75.
424. Kuperan AB, Lieberman SM, Jourdy DN, Al-Bar MH, Goldstein BJ, Casiano RR. The effect of endoscopic olfactory cleft polyp removal on olfaction. American J Rhinol & Allergy.. 2015;29:309-13.
425. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. Am J Rhinol.Allergy. 2016;30:143-8.
426. Abd El-Fattah H, Nour YA, El-Daly A. Endoscopic radical antrectomy: A permanent replacement for the Caldwell-Luc operation. J Laryngol. Otol. 2008;122:268-76.
427. Jacob KJ, George S, Preethi S, Arunraj VS. A comparative study between endoscopic middle meatal antrostomy and caldwell-luc surgery in the treatment of chronic maxillary sinusitis. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.. 2011;63:214-9.
428. Jonnalagadda S. In reference to the article a comparative study between endoscopic middle meatal antrostomy and caldwell-luc surgery in the treatment of chronic maxillary sinusitis: by k. Joe jacob . shibu george . s. Preethi . v. S. Arunraj. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg.. 2011;63:412.
429. Penttilä M, Rautiainen M, Puk, er J, Kataja M. Functional vs. radical maxillary surgery. Failures after functional endoscopic sinus surgery. Acta Otolaryngol. Suppl 1997;529:173-6.
430. Woodworth BA, Parker RO, Schlosser RJ. Modified endoscopic medial maxillectomy for chronic maxillary sinusitis. Am J Rhinol.2006;20:317-9.
431. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study. Laryngoscope. 2019;129:1286-92.
432. Silverman JB, Prasittivatechakool K, Busaba NY. An evidence-based review of endoscopic frontal sinus surgery. American J of Rhinology. & Allergy. 2009;23:e59-e62.
433. Abuzeid WM, Vakil M, Lin J, et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2018;8:605-13.
434. Anderson P, Sindwani R. Safety and efficacy of the endoscopic modified lothrop procedure: A Systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2009;119:132.
435. Hajbeygi M, Nadjafi A, Amali A, Saedi B, Sadrehosseini SM. Frontal Sinus Patency after Extended Frontal Sinusotomy Type III. Iran J Otorhinolaryngol. 2016;28:337-43.
436. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Long-term outcomes for the endoscopic modified Lothrop/Draf III procedure: a 10-year review. Laryngoscope. 2014;124:43-9.
437. Ye T, Hwang PH, Huang Z, et al. Frontal ostium neo-osteogenesis and patency after Draf III procedure: a computer-assisted study. Int Forum Allergy. Rhinol. 2014;4:739-44.
438. Shih LC, Patel VS, Choby GW, Nakayama T, Hwang PH. Evolution of the endoscopic modified Lothrop procedure: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2018;128:317-26.
439. Wormald PJ. Salvage frontal sinus surgery: the endoscopic modified Lothrop procedure. Laryngoscope. 2003;113:276-83.
440. Samaha M, Cosenza MJ, Metson R. Endoscopic frontal sinus drillout in 100 patients. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;129:854-8.
441. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy. Rhinol. 2015;5:691-700.
442. Masterson L, Tanweer F, Bueser T, Leong P. Extensive endoscopic sinus surgery: does this reduce the revision rate for nasal polyposis? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2010;267:1557-61.
443. Philpott CM, McKiernan DC, Javer AR. Selecting the best approach to the frontal sinus. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011;63:79-84.
444. Philpott CM, Thamboo A, Lai L, Park J, Javer AR. Endoscopic frontal sinusotomy-preventing recurrence or a route to revision? Laryngoscope. 2010;120:1682-6.
445. Bayis U, Dursun E, Islam A, et al. Is septoplasty alone adequate for the treatment of chronic rhinosinusitis with septal deviation? Am J Rhinol.2005;19:612-6.
446. Goel AK, Yadav SPS, Ranga R, Gulia JS, Goel R. Comparative study of septoplasty alone and with FESS in maxillary sinusitis with septal deviation. Clinical Rhinology. 2012;5:19-24.
447. Smith TL, Mace JC, Rudmik L, et al. Comparing surgeon outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2017;127:14-21.
448. Li Y, Li P, Jin X. Clinical observation of functional endoscopic sinus surgery associated with radiofrequency ablation of inferior turbinate for chronic rhinosinusitis. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [J of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery] 2015;29:788-91.
449. Hudon MA, Wright ED, Fortin-Pellerin E, Bussieres M. Resection versus preservation of the middle turbinate in surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a randomized controlled trial. J of otolaryngology - Head & Neck Surg.2018;47.
450. Saafan ME, Ragab SM, Albirmawy OA, Elsherif HS. Powered versus conventional endoscopic sinus surgery instruments in management of sinonasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270:149-55.
451. Cornet ME, Reinartz SM, Georgalas C, van Spronsen E, Fokkens WJ. The microdebrider, a step forward or an expensive gadget? Rhinology. 2012;50:191-8.
452. Behera S, Mohindra S, Patro SK, Gupta AK. Comparison by objective parameters in patients with chronic rhinosinusitis managed medically and surgically (with and without powered instruments). Allergy. & rhinology 2016;7:121-6.
453. Selivanova O, Kuehnemund M, Mann WJ, Amedee RG. Comparison of conventional instruments and mechanical debriders for surgery of patients with chronic sinusitis. Am J Rhinol.2003;17:197-202.
454. Tirelli G, Gatto A, Spinato G, Tofanelli M. Surgical treatment of nasal polyposis: a comparison between cutting forceps and microdebrider. American J Rhinol & Allergy.. 2013;27:e202-6.
455. Mus L, Hermans R, Jorissen M. Long-term effects of cutting versus non-cutting instruments in FESS. Rhinology. 2012;50:56-66.
456. McGarry P, Gana B, Adamson. The effect of microdebriders on tissue for histological diagnosis. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1997;22:375-6.
457. Banglawala SM, Mulligan JK, Psaltis AJ, et al. Impact of intraoperative hydrodebrider treatment on postoperative sinonasal inflammation. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:438-42.
458. Cutler J, Bikhazi N, Light J, et al. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. American J Rhinol & Allergy.. 2013;27:416-22.
459. NICE. XprESS multi sinus dilation system for XprESS multi sinus dilation system for treating chronic sinusitis treating chronic sinusitis. 2016. https://www.nice.org.uk/guidance/mtg30/resources/xpress-multi-sinus-dilation-system-for-treating-chronic-sinusitis-pdf-64371988593349.
460. Jenks M, Willits I, Turner EE, et al. The XprESS Multi-Sinus Dilation System for the Treatment of Chronic Sinusitis: A NICE Medical Technology Guidance. Applied Health Economics & Health Policy 2017;15:567-82.
461. Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. A Controlled, Randomized Clinical Study on the Impact of Treatment on Antral

Mucociliary Clearance: uncinectomy Versus Balloon Sinuplasty. Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.2016;125:408-14.

462. Bizaki AJ, Numminen J, Taulu R, Rautiainen M. Decrease of nasal airway resistance and alleviations of symptoms after balloon sinuplasty in patients with isolated chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised clinical study. Clin Otolaryngol. 2016;41:673-80.
463. Bizaki AJ, Taulu R, Numminen J, Rautiainen M. Quality of life after endoscopic sinus surgery or balloon sinuplasty: a randomized clinical study. Rhinology. 2014;52:300-5.
464. Minni A, Dragonettp A, Sciuto A, et al. Use of balloon catheter dilation vs. traditional endoscopic sinus surgery in management of light and severe chronic rhinosinusitis of the frontal sinus: a multicenter prospective randomized study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018;22:285-93.
465. Côté DW, Wright ED. Triamcinolone-impregnated nasal dressing following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Laryngoscope. 2010;120:1269-73.
466. Xu J, Park SJ, Park HS, Han R, Rha KS, Kim YM. Effects of triamcinolone-impregnated nasal dressing on subjective and objective outcomes following endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:4351-7.
467. Hong SD, Kim JH, Dhong HJ, et al. Systemic effects and safety of triamcinolone-impregnated nasal packing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. American J Rhinol & Allergy.. 2013;27:407-10.
468. Gyawali BR, Pradhan B, Thapa N. Comparison of outcomes of triamcinolone versus normal saline soaked polyvinyl alcohol pack following bilateral endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2019;57:287-92.
469. Huvenne W, Zhang N, Tijsma E, et al. Pilot study using doxycycline-releasing stents to ameliorate postoperative healing quality after sinus surgery. Wound Repair Regen 2008;16:757-67.
470. Han JK, Kern RC. Topical therapies for management of chronic rhinosinusitis: steroid implants. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:S22-s6.
471. Singh A, Luong AU, Fong KJ, et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2018;9:131-9.
472. Han JK, Marple BF, Smith TL, et al. Effect of steroid-releasing sinus implants on postoperative medical and surgical interventions: an efficacy meta-analysis. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2012;2:271-9.
473. Rizan C, Elhassan HA. Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review. Laryngoscope. 2016;126:86-92.
474. Rudmik L, Smith TL. Economic Evaluation of a Steroid-Eluting Sinus Implant following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2014;151:359-66.
475. Rizzo JA, Rudmik L, Mallow PJ, Palli SR. Budget impact analysis of bioabsorbable drug-eluting sinus implants following endoscopic sinus surgery. J Med Econ 2016;19:829-35.
476. Douglas RG, Psaltis AJ, Rimmer J, Kuruvilla T, Cervin A, Kuang Y. Phase 1 clinical study to assess the safety of a novel drug delivery system providing long-term topical steroid therapy for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:378-87.
477. Coey JG, Whittaker PJ, Williams G, Ikram UH, Page OJR. Fibrin tissue adhesive versus nasal packing in endoscopic nasal surgery: a systematic review and meta-analysis. Rhinology. 2018;57:21-31.
478. Leunig A, Betz CS, Siedek V, Kastl KG. CMC packing in functional endoscopic sinus surgery: does it affect patient comfort? Rhinology. 2009;47:36-40.
479. Burduk PK, Wierzchowska M, Grześkowiak B, Kaźmierczak W, Wawrzyniak K. Clinical outcome and patient satisfaction using biodegradable (NasoPore) and non-biodegradable packing, a double-blind, prospective, randomized study. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;83:23-8.
480. Cho KS, Shin SK, Lee JH, et al. The efficacy of Cutanplast nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomized, controlled trial. Laryngoscope. 2013;123:564-8.
481. Piski Z, Gerlinger I, Nepp N, et al. Clinical benefits of polyurethane nasal packing in endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:1449-54.
482. Zhao KQ, Yu YQ, Yu HM. Effects of mometasone furoate-impregnated biodegradable nasal dressing on endoscopic appearance in healing process following endoscopic sinus surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int Forum Allergy. & Rhinol. 2018;8(11):1233-1241.
483. Grzeskowiak B, Wierzchowska M, Walorek R, Seredyka-Burduk M, Wawrzyniak K, Burduk PK. Steroid vs. antibiotic impregnated absorbable nasal packing for wound healing after endoscopic sinus surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled study. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:473-80.
484. Bing Z, Feng L, Wu CS, Du JT, Liu YF, Liu SX. Acellular dermal matrix contributes to epithelialization in patients with chronic sinusitis. J Biomater Appl 2019:885328218822636.
485. Okushi T, Yoshikawa M, Otori N, et al. Evaluation of symptoms and QOL with calcium alginate versus chitin-coated gauze for middle meatus packing after endoscopic sinus surgery. Auris Nasus Larynx. 2012;39:31-7.
486. Park DY, Chung HJ, Sim NS, et al. Comparison of calcium alginate and carboxymethyl cellulose for nasal packing after endoscopic sinus surgery: a prospective, randomised, controlled single-blinded trial. Clin Otolaryngol. 2016;41:234-40.
487. Akbari E, Philpott CM, Ostry AJ, Clark A, Javer AR. A double-blind randomised controlled trial of gloved versus ungloved merocel middle meatal spacers for endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2012;50:306-10.
488. Hobson CE, Choby GW, Wang EW, Morton SC, Lee S. Systematic review and metaanalysis of middle meatal packing after endoscopic sinus surgery. American J of Rhinology. & Allergy. 2015;29:135-40.
489. Baguley CJ, Stow NW, Weitzel EK, Douglas RG. Silastic splints reduce middle meatal adhesions after endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy.. 2012;26:414-7.
490. Chan CL, Elmiyeh B, Woods C, et al. A randomized controlled trial of a middle meatal silastic stent for reducing adhesions and middle turbinate lateralization following endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy. & Rhinol.2015;5:517-23.
491. Yan M, Zheng D, Li Y, Zheng Q, Chen J, Yang B. Biodegradable nasal packings for endoscopic sinonasal surgery: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2014;9.
492. Wang TC, Tai CJ, Tsou YA, Tsai LT, Li YF, Tsai MH. Absorbable and nonabsorbable packing after functional endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis of outcomes. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:1825-31.
493. Bugten V, Nordgård S, Skogvoll E, Steinsvåg S. Effects of nonabsorbable packing in middle meatus after sinus surgery. Laryngoscope. 2006;116:83-8.
494. Vlastarakos PV, Iacovou E, Fetta M, Tapis M, Nikolopoulos TP. How effective is postoperative packing in FESS patients? A critical analysis of published interventional studies. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:4061-71.
495. Stern-Shavit S, Nachalon Y, Leshno M, Soudry E. Middle meatal packing in endoscopic sinus surgery-to pack or not to pack?-a decision-analysis model. Laryngoscope. 2017;127:1506-12.
496. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. Position Statement: Intra-Operative Use of Computer Aided Surg. 2014. https://www.entnet.org/content/intra-operative-use-computer-aided-surgery.
497. Miller RS, Steward DL, Tami TA, et al. The clinical effects of hyaluronic acid ester nasal dressing (Merogel) on intranasal wound healing after functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;128:862-9.
498. Smith TL, Stewart MG, Orlandi RR, Setzen M, Lanza DC. Indications for image-guided sinus surgery: The current evidence. Am J Rhinol.2007;21:80-3.
499. Tabaee A, Hsu AK, Shrime MG, Rickert S, Close LG. Quality of life and complications following image-guided endoscopic sinus surgery. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2006;135:76-80.
500. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2014;124:838-45.
501. Masterson L, Agalato E, Pearson C. Image-guided sinus surgery: practical and financial experiences from a UK centre 2001-2009. J Laryngol. Otol. 2012;126:1224-30.
502. Masterson L, Egro FM, Bewick J, et al. Quality-of-life outcomes after sinus surgery in allergic

fungal rhinosinusitis versus nonfungal chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol.Allergy. 2016;30:e30-5.

503. Fried MP, Moharir VM, Shin J, Taylor-Becker M, Morrison P. Comparison of endoscopic sinus surgery with and without image guidance. Am J Rhinol.2002;16:193-7.
504. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2013;149:17-29.
505. Sunkaraneni VS, Yeh D, Qian H, Javer AR. Computer or not? Use of image guidance during endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis at St Paul's Hospital, Vancouver, and meta-analysis. J Laryngol. Otol. 2013;127:368-77.
506. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, Smith TL, Fried MP, Kingdom TT. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2013;3:236-41.
507. Javer AR, Genoway KA. Patient quality of life improvements with and without computer assistance in sinus surgery: outcomes study. The J of Otolaryngology 2006;35:373-9.
508. Tabaee A, Kacker A, Kassenoff TL, Anand V. Outcome of Computer-Assisted Sinus Surg: A 5-Year Study. Am J Rhinol.2003;17:291-7.
509. Farhadi M, Jalessi M, Sharifi G, et al. Use of image guidance in endoscopic endonasal surgeries: A 5-year experience. B-ENT 2011;7:277-82.
510. Theodoraki MN, Ledderose GJ, Becker S, et al. Mental distress and effort to engage an image-guided navigation system in the surgical training of endoscopic sinus surgery: a prospective, randomised clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015;272:905-13.
511. Stelter K, Ertl-Wagner B, Luz M, et al. Evaluation of an image-guided navigation system in the training of functional endoscopic sinus surgeons. A prospective, randomised clinical study. Rhinology. 2011;49:8.
512. Lapeer RJ, Jeffrey SJ, Dao JT, et al. Using a passive coordinate measurement arm for motion tracking of a rigid endoscope for augmented-reality image-guided surgery. International J of Medical Robotics and Computer Assisted Surg. 2014;10:65-77.
513. Li L, Yang J, Chu Y, et al. A Novel Augmented Reality Navigation System for Endoscopic Sinus and Skull Base Surg: A Feasibility Study. PLoS One 2016;11:e0146996.
514. Citardi MJ, Agbetoba A, Bigcas JL, Luong A. Augmented reality for endoscopic sinus surgery with surgical navigation: a cadaver study. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:523-8.
515. Citardi MJ, Yao W, Luong A. Next-Generation Surgical Navigation Systems in Sinus and Skull Base Surg. Otolaryngol. Clin North Am 2017;50:617-32.
516. Eichhorn KW, Bootz F. Clinical requirements and possible applications of robot assisted endoscopy in skull base and sinus surgery. Acta Neurochir Suppl 2011;109:237-40.
517. Eichhorn KW, Westphal R, Last C, et al. Workspace and pivot point for robot-assisted endoscope guidance in functional endonasal sinus surgery (FESS). Int J Med Robot 2015;11:30-7.
518. Eichhorn KW, Westphal R, Rilk M, et al. Robot-assisted endoscope guidance versus manual endoscope guidance in functional endonasal sinus surgery (FESS). Acta Otolaryngol. 2017;137:1090-5.
519. Rilk M, Kubus D, Wahl FM, Eichhorn KWG, Wagner I, Bootz F. Demonstration of a prototype for robot assisted Endoscopic Sinus Surg. IEEE International Conference on Robotics and Automation 2010:1090-1.
520. Trevillot V, Garrel R, Dombre E, Poignet P, Sobral R, Crampette L. Robotic endoscopic sinus and skull base surgery: review of the literature and future prospects. Eur Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis 2013;130:201-7.
521. Wurm J, Bumm K, Steinhart H, et al. Entwicklung eines aktiven Robotersystems für die multimodale Chirurgie der Nasennebenhöhlen. HNO. 2005;53:446-54.
522. Wurm J, Dannenmann T, Bohr C, Iro H, Bumm K. Increased safety in robotic paranasal sinus and skull base surgery with redundant navigation and automated registration. Int J Med Robot 2005;1:42-8.
523. Yoon H, Oh SM, Jeong JH, et al. In Active bending endoscope robot system for navigation through sinus area. 2011 IEEE/RSJ International Conference on Intelligent Robots and Systems, 2011.
524. Paleri V, Fox H, Winter S. Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Cancer. ORL J Otorhinolaryngol. Relat Spec 2018;80:156-70.
525. He Y, Hu Y, Zhang P, Zhao B, Qi X, Zhang J. Human–Robot Cooperative Control Based on Virtual Fixture in Robot-Assisted Endoscopic Sinus Surg. Applied Sciences 2019;9:1659.
526. Zhong F, Li P, Shi J, et al. Foot-controlled Robot-Enabled EnDOscope Manipulator (FREEDOM) For Sinus Surg: Design, Control and Evaluation. IEEE Trans Biomed Eng 2019, 10.1109/tbme.2019.2939557.
527. Levy JM, Marino MJ, McCoul ED. Paranasal Sinus Balloon Catheter Dilation for Treatment of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2016;154:33-40.
528. Kilty SJ, Lasso A, Mfuna-Endam L, Desrosiers MY. Case-control study of endoscopic polypectomy in clinic (EPIC) versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with polyps. Rhinology.. 2018;56(2):155-7.
529. Tzelnick S, Alkan U, Leshno M, Hwang P, Soudry E. Sinonasal debridement versus no debridement for the postoperative care of patients undergoing endoscopic sinus surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2018;11:CD011988.
530. Green R, Banigo A, Hathorn I. Postoperative nasal debridement following functional endoscopic sinus surgery, a systematic review of the literature. Clin Otolaryngol. 2015;40:2-8.
531. Varsak YK, Yuca K, Eryilmaz MA, Arbag H. Single seventh day debridement compared to frequent debridement after endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:689-95.
532. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2011;1:417-30.
533. Kim ST, Sung UH, Jung JH, et al. The effect of maxillary sinus irrigation on early prognostic factors after endoscopic sinus surgery: a preliminary study. American J of Rhinology. & Allergy. 2013;27:e158-61.
534. Chen XZ, Feng SY, Chang LH, et al. The effects of nasal irrigation with various solutions after endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis. J Laryngol. Otol. 2018;132:673-9.
535. Fandino M, Macdonald KI, Lee J, Witterick IJ. The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. American J of Rhinology. & Allergy. 2013;27:e146-e57.
536. Huang ZZ, Chen XZ, Huang JC, et al. Budesonide nasal irrigation improved Lund-Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276:1397-403.
537. Kang TW, Chung JH, Cho SH, Lee SH, Kim KR, Jeong JH. The Effectiveness of Budesonide Nasal Irrigation After Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis With Asthma. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2017;10:91-6.
538. Chen X, Wang H, Shi Z, et al. Long-term outcome of budesonide middle meatus treatment for chronic rhinosinusitis patients following endoscopic sinus surgery. Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi [J of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery] 2016;30:203-5, 8.
539. Jiang RS, Liang KL, Yang KY, et al. Postoperative antibiotic care after functional endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2008;22:608-12.
540. Zeng M, Wang H, Liao B, et al. Comparison of efficacy of fluticasone propionate versus clarithromycin for postoperative treatment of different phenotypic chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. Rhinology. 2018;57:101-9.
541. Saleh AM, Torres KM, Murad MH, Erwin PJ, Driscoll CLW. Prophylactic perioperative antibiotic use in endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2012;146:533-8.
542. Lange JL, Peeden EH, Stringer SP. Are prophylactic systemic antibiotics necessary with nasal packing? A systematic review. American J of Rhinology. & Allergy. 2017;31:240-7.
543. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, et al. Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy.. 2013;27:329-32.
544. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. Laryngoscope. 1992;102:1-18.
545. Gliklich RE, Metson R. Techniques for outcomes

research in chronic sinusitis. Laryngoscope. 1995;105:387-90.

546. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2009;119:2459-65.
547. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:831-41.
548. Soler ZM, Jones R, Le P, et al. Sino-Nasal outcome test-22 outcomes after sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2018;128:581-92.
549. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clin Otolaryngol. 2009;34:447-54.
550. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:593-600.
551. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:508-13.
552. Chester AC, Antisdel JL, Sindwani R. Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2009;140:633-9.
553. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019;9:402-8.
554. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. Int Forum Allergy. Rhinol. 2019, 10.1002/alr.22487.
555. Calus L, Van Bruaene N, Bosteels C, et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Clinical and Translational Allergy. 2019;9:30.
556. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. Otolaryngol. Head Neck Surg.. 2010;142:55-63.
557. Smith TL, Kern R, Palmer JN, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. Int Forum Allergy. Rhinol. 2013;3:4-9.
558. Purcell PL, Beck S, Davis GE. The impact of endoscopic sinus surgery on total direct healthcare costs among patients with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2015;5:498-505.
559. Bhattacharyya N. The economic burden and symptom manifestations of chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol.2003;17:27-32.
560. Smith TL, Batra PS, Seiden AM, Hannley M. Evidence supporting endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis: a systematic review. Am J Rhinol.2005;19:537-43.
561. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. A randomized prospective study comparing medical and medical-surgical treatment of nasal polyposis by CT. Acta Otolaryngol. 2009;129:545-9.
562. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2014;4:823-7.
563. Smith KA, Rudmik L. Impact of continued medical therapy in patients with refractory chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2014;4:34-8.
564. Patel ZM, Thamboo A, Rudmik L, Nayak JV, Smith TL, Hwang PH. Surgical therapy vs continued medical therapy for medically refractory chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2017;7:119-27.
565. Kohli P, Naik AN, Farhood Z, et al. Olfactory Outcomes after Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Meta-analysis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2016;155:936-48.
566. Ehnhage A, Olsson P, Kolbeck KG, Skedinger M, Stjarne P. One year after endoscopic sinus surgery in polyposis: asthma, olfaction, and quality-of-life outcomes. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012;146:834-41.
567. Acquadro MA, Salman SD, Joseph MP. Analysis of pain and endoscopic sinus surgery for sinusitis. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 1997;106:305-9.
568. Chester AC. Symptom outcomes following endoscopic sinus surgery. Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;17:50-8.
569. Chester AC, Sindwani R, Smith TL, Bhattacharyya N. Fatigue improvement following endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2008;118:730-9.
570. Sukato DC, Abramowitz JM, Boruk M, Goldstein NA, Rosenfeld RM. Endoscopic Sinus Surgery Improves Sleep Quality in Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2018;158:249-56.
571. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2013;3:788-94.
572. Yeung JC, Brandt MG, Franklin JH, Doyle PC, Rotenberg BW, Kilty SJ. Preoperative concerns of patients undergoing endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy. Rhinol. 2014;4:658-62.
573. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2005;115:2199-205.
574. Wei B, Liu F, Zhang J, et al. Multivariate analysis of inflammatory endotypes in recurrent nasal polyposis in a Chinese population. Rhinology. 2018;56:216-26.
575. Brescia G, Marioni G, Franchella S, et al. A prospective investigation of predictive parameters for post-surgical recurrences in sinonasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:655-60.
576. Lou H, Meng Y, Piao Y, Wang C, Zhang L, Bachert C. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. Am J Rhinol.Allergy. 2015;29:350-6.
577. Wu XF, Kong WF, Wang WH, et al. Enhanced recovery after surgery protocols in functional endoscopic sinus surgery for patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a randomized clinical trial. Chin Med J 2019;132:253-8.
578. Kemppainen TP, Tuomilehto H, Kokki H, Seppä J, Nuutinen J. Pain treatment and recovery after endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2007;117:1434-8.
579. Tyler MA, Lam K, Ashoori F, et al. Analgesic Effects of Intravenous Acetaminophen vs Placebo for Endoscopic Sinus Surgery and Postoperative Pain: a Randomized Clinical Trial. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery 2017;143:788-94.
580. Raikundalia MD, Cheng TZ, Truong T, et al. Factors associated with opioid use after endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2019;129:1751-5.
581. Locketz GD, Brant JD, Adappa ND, et al. Postoperative Opioid Use in Sinonasal Surg. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019;160:402-8.
582. Szczygielski K, Rapiejko P, Wojdas A, Jadczak M, Jurkiewicz D. Comparison of dissolvable sinus dressings in functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngologia polska = the polish otolaryngology 2007;61:852-6.
583. Raghunandhan S, Kameswaran M, Thomas JK. A prospective double-blinded randomized controlled study comparing the efficacy of a novel biodegradable synthetic polyurethane foam (Nasopore) vs standard polyvinyl acetate sponge (Merocel) as packing material after functional endoscopic sinus surgery: t. Clinical rhinology 2014;7:105-11.
584. Jurkiewicz D, Kazmierczak H, Rogowski M, et al. Evaluation of fully biodegradable nasal packings in functional endoscopic sinus surgery - a multi-centre study. Otolaryngol. Pol 2015;69:11-5.
585. Jurkiewicz D, Kaźmierczak H, Rogowski M, et al. Evaluation of fully biodegradable nasal packings in functional endoscopic sinus surgery – a multi-centre study. Otolaryngologia polska = the polish otolaryngology 2015;69:11-5.
586. Shinkwin CA, Beasley N, Simo R, Rushton L, Jones NS. Evaluation of Surgicel Nu-knit, Merocel and Vasolene gauze nasal packs: a randomized trial. Rhinology. 1996;34:41-3.
587. Mo JH, Park YM, Chung YJ. Effect of lidocaine-soaked nasal packing on pain relief after endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy. 2013;27:e174-e7.
588. Haytoğlu S, Kuran G, Muluk NB, Arıkan OK. Different anesthetic agents-soaked sinus packings on pain management after functional endoscopic sinus surgery: which is the most effective? Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:1769-77.
589. Yilmaz S, Yildizbas S, Guclu E, Yaman H, Yalcin

Sezen G. Topical levobupivacaine efficacy in pain control after functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2013;149:777-81.

590. Kim KS, Yeo NK, Kim SS, et al. Effect of Fentanyl Nasal Packing Treatment on Patients With Acute Postoperative Pain After Nasal Operation: a Randomized Double-Blind Controlled Trial. Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.2018;127:297-305.
591. Kim DH, Kang H, Hwang SH. The Effect of Sphenopalatine Block on the Postoperative Pain of Endoscopic Sinus Surg: A Meta-analysis. Otolaryngology - Head & Neck Surg.2018:194599818805673.
592. Ecevit MC, Sutay S, Erdag TK. The microdebrider and its complications in endoscopic surgery for nasal polyposis. J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008;37:160-4.
593. Graham SM, Nerad JA. Orbital complications in endoscopic sinus surgery using powered instrumentation. Laryngoscope. 2003;113:874-8.
594. Hosemann W, Draf C. Danger points, complications and medico-legal aspects in endoscopic sinus surgery. GMS Curr Top Otorhinolaryngol. Head Neck Surg. 2013;12:Doc06.
595. Lund VJ, Stammberger H, Fokkens WJ, et al. European position paper on the anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses. Rhinol Suppl 2014;24:1-34.
596. Badia L, Lund VJ, Wei W, Ho WK. Ethnic variation in sinonasal anatomy on CT-scanning. Rhinology. 2005;43:210-4.
597. Benninger MS, Holy CE. Endoscopic sinus surgery provides effective relief as observed by health care use pre- and postoperatively. Otolaryngology--Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2014;150:893-900.
598. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. Laryngoscope. 2011;121:2684-701.
599. Siedek V, Pilzweger E, Betz C, Berghaus A, Leunig A. Complications in endonasal sinus surgery: a 5-year retrospective study of 2,596 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270:141-8.
600. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. Complications of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis: the results of a national audit in England and Wales. Laryngoscope. 2006;116:1494-9.
601. Han JK, Higgins TS. Management of orbital complications in endoscopic sinus surgery. Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;18:32-6.
602. Rene C, Rose GE, Lenthall R, Moseley I. Major orbital complications of endoscopic sinus surgery. Br J Ophthalmol 2001;85:598-603.
603. Huang CM, Meyer DR, Patrinely JR, et al. Medial rectus muscle injuries associated with functional endoscopic sinus surgery: characterization and management. Ophthal Plast Reconstr Surg. 2003;19:25-37.
604. Bhatti MT, Schmalfuss IM, Mancuso AA. Orbital complications of functional endoscopic sinus surgery: MR and CT findings. Clin Radiol 2005;60:894-904.
605. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Cochrane database of systematic reviews 2014;12:CD006991.
606. Verim A, Seneldir L, Naiboğlu B, et al. Role of nasal packing in surgical outcome for chronic rhinosinusitis with polyposis. Laryngoscope. 2014;124:1529-35.
607. Gan EC, Alsaleh S, Manji J, Habib AR, Amanian A, Javer AR. Hemostatic effect of hot saline irrigation during functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2014;4:877-84.
608. Mathew R, Srinivasa C, Sathyanarayana V, Suryanarayana S, Harsha P. Role of pterygopalatine fossa block in achieving relatively bloodless field during endoscopic sinus surgery. Clinical Rhinology. 2017;10:62-5.
609. Valdes CJ, Al Badaai Y, Bogado M, Samaha M. Does pterygopalatine canal injection with local anaesthetic and adrenaline decrease bleeding during functional endoscopic sinus surgery? J Laryngol. Otol. 2014;128:814-7.
610. Vaiman M, Sarfaty S, Shlamkovich N, Segal S, Eviatar E. Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. A prospective randomized study. Isr Med Assoc J 2005;7:571-4.
611. Vaiman M, Eviatar E, Shlamkovich N, Segal S. Use of fibrin glue as a hemostatic in endoscopic sinus surgery. Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.2005;114:237-41.
612. Cohen NA, Antunes MB, Morgenstern KE. Prevention and management of lacrimal duct injury. Otolaryngol. Clin North Am 2010;43:781-8.
613. Bucher S, Kugler A, Probst E, et al. Occurrence of occult CSF leaks during standard FESS procedures. Rhinology. 2018, 10.4193/Rhin17.117.
614. Sohn JH, Hong SD, Kim JH, et al. Extraocular muscle injury during endoscopic sinus surgery: a series of 10 cases at a single center. Rhinology. 2014;52:238-45.
615. Bleier BS, Schlosser RJ. Prevention and management of medial rectus injury. Otolaryngol. Clin North Am 2010;43:801-7.
616. Thacker NM, Velez FG, Demer JL, Wang MB, Rosenbaum AL. Extraocular muscle damage associated with endoscopic sinus surgery: an ophthalmology perspective. Am J Rhinol.2005;19:400-5.
617. Hong JE, Goldberg AN, Cockerham KP. Botulinum toxin A therapy for medial rectus injury during endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2008;22:95-7.
618. Chin OY, Ghosh R, Fang CH, Baredes S, Liu JK, Eloy JA. Internal carotid artery injury in endoscopic endonasal surgery: A systematic review. Laryngoscope. 2016;126:582-90.
619. Valentine R, Boase S, Jervis-Bardy J, Dones Cabral JD, Robinson S, Wormald PJ. The efficacy of hemostatic techniques in the sheep model of carotid artery injury. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2011;1:118-22.
620. Catalano PJ, Roffman EJ. Evaluation of middle meatal stenting after minimally invasive sinus techniques (MIST). Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;128:875-81.
621. Manji J, Habib AR, Amanian AA, Alsaleh S, Thamboo A, Javer AR. Potential risk factors associated with the development of synechiae following functional endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275:1175-81.
622. Berlucchi M, Castelnuovo P, Vincenzi A, Morra B, Pasquini E. Endoscopic outcomes of resorbable nasal packing after functional endoscopic sinus surgery: a multicenter prospective randomized controlled study. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266:839-45.
623. Zhao X, Grewal A, Briel M, Lee JM. A systematic review of nonabsorbable, absorbable, and steroid-impregnated spacers following endoscopic sinus surgery. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2013;3:896-904.
624. Song KJ, Lee HM, Lee EJ, Kwon JH, Jo KH, Kim KS. Anti-adhesive effect of a thermosensitive poloxamer applied after the removal of nasal packing in endoscopic sinus surgery: a randomised multicentre clinical trial. Clin Otolaryngol. 2013;38:225-30.
625. Chen J, Wang X, Chen L, Liu J. Influence of hyaluronan nasal dressing on clinical outcome after endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol.Allergy. 2017;31:256-9.
626. Fong E, Garcia M, Woods CM, Ooi E. Hyaluronic acid for post sinus surgery care: systematic review and meta-analysis. J Laryngol. Otol. 2017;131:S2-S11.
627. Zhou JC, Zhang JJ, Zhang W, Ke ZY, Zhang B. Efficacy of chitosan dressing on endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:3269-74.
628. Bolger WE, Kuhn FA, Kennedy DW. Middle turbinate stabilization after functional endoscopic sinus surgery: the controlled synechiae technique. Laryngoscope. 1999;109:1852-3.
629. Chen W, Wang Y, Bi Y, Chen W. Turbinate-septal suture for middle turbinate medialization: a prospective randomized trial. Laryngoscope. 2015;125:33-5.
630. Maharaj DD, Virk RS, Bansal S, Gupta AK. Comparison of basal lamella relaxing incision and combined conventional medialisation and controlled synechiae in functional endoscopic sinus surgery: a randomised prospective study. J Laryngol. Otol. 2018;132:605-10.
631. Raynal M, Peynegre R, Beautru R, Coste A. [Sinus mucoceles and surgery in iatrogenic diseases]. Ann Otolaryngol. Chir Cervicofac 1999;116:85-91.
632. Moriyama H, Nakajima T, Honda Y. Studies on mucocoeles of the ethmoid and sphenoid sinuses: analysis of 47 cases. J Laryngol. Otol. 1992;106:23-7.
633. Obeso S, Luis Llorente J, Pablo Rodrigo J, Sánchez R, Mancebo G, Suárez C. Paranasal sinuses mucoceles. Our experience in 72 patients. Acta Otorrinolaringologica (English Edition) 2009;60:332-9.

634. Jimenez Chobillon MA, Jankowski R. Relationship between mucoceles, nasal polyposis and nasalisation. Rhinology. 2004;42:219-24.
635. Danielsen A, Olofsson J. Endoscopic endonasal sinus surgery. A long-term follow-up study. Acta Otolaryngol. 1996;116:611-9.
636. Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. American J of Rhinology. and Allergy. 2010;24:169-74.
637. Bendouah Z, Hamad BJ, Desrosiers M, 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. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2006;134:991-6.
638. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. J Allergy Clin Immunol.2016;137:1449-56.e4.
639. Ramadan HH. Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 1999;109:27-9.
640. Rudmik L, Xu Y, Alt JA, et al. Evaluating Surgeon-Specific Performance for Endoscopic Sinus Surg. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017;143:891-8.
641. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. Am J Rhinol.Allergy. 2017;31:56-62.
642. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2015;152:S1-S39.
643. Philpott C, Hopkins C, Erskine S, et al. The burden of revision sinonasal surgery in the UK-data from the Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study (CRES): a cross-sectional study. BMJ Open 2015;5:e006680.
644. Koskinen A, Salo R, Huhtala H, et al. Factors affecting revision rate of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. Investig Otolaryngol. 2016;1:96-105.
645. Hunter TD, DeConde AS, Manes RP. Disease-related expenditures and revision rates in chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. J Med Econ 2018;21:610-5.
646. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. Int Forum Allergy. Rhinol. 2018;8:1047-51.
647. Chen FH, Zuo KJ, Guo YB, et al. Long-term results of endoscopic sinus surgery-oriented treatment for chronic rhinosinusitis with asthma. Laryngoscope. 2014;124:24-8.
648. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. Rhinology. 2016;54:206-13.
649. Becker SS, de Alarcon A, Bomeli SR, Han JK, Gross CW. Risk factors for recurrent sinus surgery in cystic fibrosis: review of a decade of experience. Am J Rhinol.2007;21:478-82.
650. Rickert S, Banuchi VE, Germana JD, Stewart MG, April MM. Cystic fibrosis and endoscopic sinus surgery: Relationship between nasal polyposis and likelihood of revision endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;136:988-92.
651. Adelman J, McLean C, Shaigany K, Krouse JH. The Role of Surgeryin Management of Samter's Triad: A Systematic Review. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2016;155:220-37.
652. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. Laryngoscope. 2018;128:31-6.
653. Wu AW, Ting JY, Platt MP, Tierney HT, Metson R. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. Laryngoscope. 2014;124:29-33.
654. Zele TV, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:192-8.
655. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. The J Allergy Clin Immunol.2018;141:1543-51.
656. Pinther S, Deeb R, Peterson EL, Standring RT, Craig JR. Complications Are Rare From Middle Turbinate Resection: A Prospective Case Series. Am J Rhinol.Allergy. 2019, 10.1177/1945892419860299.
657. Scangas GA, Remenschneider AK, Bleier BS, Holbrook EH, Gray ST, Metson RB. Does the Timing of Middle Turbinate Resection Influence Quality-of-Life Outcomes for Patients with Chronic Rhinosinusitis? Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017;157:874-9.
658. Prasad S, Fong E, Ooi EH. Systematic review of patient-reported outcomes after revision endoscopic sinus surgery. American J of Rhinology. & Allergy. 2017;31:248-55.
659. Jafari A, DeConde AS. Outcomes in Medical and Surgical Treatment of Nasal Polyps. Adv Otorhinolaryngol. 2016;79:158-67.
660. Alt JA, Orlandi RR, Mace JC, Soler ZM, Smith TL. Does Delaying Endoscopic Sinus SurgeryAdversely Impact Quality-of-Life Outcomes? Laryngoscope. 2019;129:303-11.
661. Socher JA, Mello J, Baltha BB. Tomographical Findings in Adult Patients Undergoing Endoscopic Sinus Surgery Revision. Int Arch Otorhinolaryngol. 2018;22:73-80.
662. Valdes CJ, Bogado M, Samaha M. Causes of failure in endoscopic frontal sinus surgery in chronic rhinosinusitis patients. Int Forum Allergy. Rhinol. 2014;4:502-6.
663. Huang Z, Hajjij A, Li G, Nayak JV, Zhou B, Hwang PH. Clinical predictors of neo-osteogenesis in patients with chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2015;5:303-9.
664. Litvack JR, Griest S, James KE, Smith TL. Endoscopic and quality-of-life outcomes after revision endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2007;117:2233-8.
665. Bhattacharyya N. Clinical outcomes after revision endoscopic sinus surgery. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg.2004;130:975-8.
666. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Long-term outcomes of endoscopic maxillary mega-antrostomy for refractory chronic maxillary sinusitis. Int Forum Allergy. Rhinol. 2015;5:60-5.
667. Schalek P, Otruba L, Guha A. Extent of surgery in chronic rhinosinusitis: primarily focused on nasal polyposis. Archives of Otolaryngology and Rhinology. 2017;3:109-14.
668. Halderman AA, Stokken J, Sindwani R. The effect of middle turbinate resection on topical drug distribution into the paranasal sinuses. Int Forum Allergy. Rhinol. 2016;6:1056-61.
669. Jankowski R, Pigret D, Decroocq F, Blum A, Gillet P. Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study. Rev Laryngol. Otol. Rhinol (Bord) 2006;127:131-40.
670. Benkhatar H, Khettab I, Sultanik P, Laccourreye O, Bonfils P. Frontal sinus revision rate after nasal polyposis surgery including frontal recess clearance and middle turbinectomy: A long-term analysis. Auris Nasus Larynx 2018;45:740-6.
671. Sama A, McClelland L, Constable J. Frontal sinus mucocoeles: new algorithm for surgical management. Rhinology. 2014;52:267-75.
672. Naidoo Y, Bassiouni A, Keen M, Wormald PJ. Risk factors and outcomes for primary, revision, and modified Lothrop (Draf III) frontal sinus surgery. Int Forum Allergy. Rhinol. 2013;3:412-7.
673. Orgain CA, Harvey RJ. The role of frontal sinus drillouts in nasal polyposis. Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2018;26:34-40.
674. Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. Laryngoscope. 2013;123:36-41.
675. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:111-7.
676. de Bonnecaze G, Chaput B, Dupret-Bories A, Vergez S, Serrano E. Functional outcome after long-term low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole in chronic rhinosinusitis with purulence: a prospective study. J Laryngol. Otol. 2018;132:600-4.
677. Videler WJ, van Hee K, Reinartz SM, et al. Long-term low-dose antibiotics in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a retrospective analysis. Rhinology. 2011;50:45-55.
678. Korban ZR, Casiano RR. Standard Endoscopic Approaches in Frontal Sinus Surg: Technical Pearls and Approach Selection. Otolaryngol. Clin North Am 2016;49:989-1006.
679. Hu X, Huang YY, Wang Y, Wang X, Hamblin MR. Antimicrobial Photodynamic Therapy to Control Clinically Relevant Biofilm Infections. Front Microbiol 2018;9:1299.
680. Mahmoudi H, Bahador A, Pourhajibagher M, Alikhani MY. Antimicrobial Photodynamic Therapy: An Effective Alternative Approach to Control Bacterial Infections. J Lasers Med Sci 2018;9:154-60.
681. Desrosiers M, Endam LM, Lasso A, Kilty S.

Evaluation of the safety of antimicrobial photodynamic therapy (aPDT) for refractory chronic rhinosinusitis. Allergy. 2016;71:120-.

682. Biel MA, Sievert C, Usacheva M, Teichert M, Balcom J. Antimicrobial photodynamic therapy treatment of chronic recurrent sinusitis biofilms. Int Forum Allergy. Rhinol. 2011;1:329-34.
683. Desrosiers M, Endam LM, Lasso A, et al. Antimicrobial photodynamic therapy for chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2016;155:145-6.
684. Rhinology./Allergy.. Otolaryngology–Head and Neck Surg. 2016;155:144-56.
685. Bachert C, Nan Z. Medical Algorithm: Diagnosis and Treatment of Chronic Rhinosinusitis. Allergy. 2019, 10.1111/all.13823.
686. Penttilä MA, Rautiainen ME, Pukander JS, et al. Endoscopic versus Caldwell-Luc approach in chronic maxillary sinusitis: comparison of symptoms at one-year follow-up. Rhinology. 1994;32:161-5.
687. DeFreitas J, Lucente FE. The Caldwell-Luc procedure: institutional review of 670 cases: 1975-1985. The Laryngoscope. 1988;98:1297-300.
688. Murr AH. Contemporary indications for external approaches to the paranasal sinuses. Otolaryngol. Clin North Am 2004;37:423-34.
689. Schneider JS, Day A, Clavenna M, Russell PT, Duncavage J. Early Practice: External Sinus Surgery and Procedures and Complications. Otolaryngol. Clin North Am 2015;48:839-50.
690. Eloy JA, Marchiano E, Vázquez A. E x t e n d e d En d o s c o p i c a n d O p e n S i n u s S u r g e r y fo r R e f r a c t o r y C h r o n i c R h i n o s i n u s i t i s Modified Lothrop procedure. 2017;50:165-82.
691. Musy PY, Kountakis SE. Anatomic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. American J of Otolaryngology - Head & Neck Medicine & Surg. 2004;25:418-22.
692. Konstantinidis I, Constantinidis J. Medial maxillectomy in recalcitrant sinusitis. Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014;22:68-74.
693. Barzilai G, Greenberg E, Uri N. Indications for the Caldwell-Luc approach in the endoscopic era. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2005;132:219-20.
694. Videler WJ, van Drunen CM, van der Meulen FW, Fokkens WJ. Radical surgery: effect on quality of life and pain in chronic rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007;136:261-7.
695. Seiberling KA, Church CA, Tewfik M, et al. Canine fossa trephine is a beneficial procedure in patients with Samter`s triad. Rhinology. 2012;50:104-8.
696. Forsgren K, Fukami M, Kumlien J, Penttilä M, Sterna P. Endoscopic and caldwell-luc approaches in chronic maxillary sinusitis: A comparative histopathologic study on preoperative and postoperative mucosal morphology. Ann Otol. Rhinol Laryngol. .1995;104:350-7.
697. MURRAY JP. COMPLICATIONS AFTER TREATMENT OF CHRONIC MAXILLARY SINUS DISEASE WITH CALDWELL-LUC PROCEDURE. The Laryngoscope. 1983;93:282???4.
698. Low WK. Complications of the Caldwell-Luc operation and how to avoid them. Aust N Z J Surg. 1995;65:582-4.
699. Robinson S, Wormald PJ. Patterns of innervation of the anterior maxilla: a cadaver study with relevance to canine fossa puncture of the maxillary sinus. Laryngoscope. 2005;115:1785-8.
700. Lynch RC. the Technique of a Radical Frontal Sinus Operation Which Has Given Me the Best Results. The Laryngoscope. 1921, 1-5.
701. Rubin J, Lund V, Salmon B. Fronto-Ethmoidectomy in the Treatment Of Mucocoeles -A Neglected Operation. Arch Otolaryngol. 1985;112:434-6.
702. Williams HL, Holman CB. The causes and avoidance of failure in surgery for chronic suppuration of the frontoethmo-sphenoid complex of sinuses: with a previously unreported anomaly which produces chronicity and recurrence, and the description of a surgical technique usually producing a cure of the disease. Laryngoscope. 1962;72:1179-227.
703. Tato JM, Sibbald DW, Bergaglio OE. Surgcal Treatment of the Frontal Sinus by the external route. The Laryngoscope. 1954;64:504-22.
704. Hardy JM, Montgomery WW. Osteoplastic Frontal Sinusotomy. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 1976;85:523-32.
705. Weber R, Draf W, Keerl R, et al. Osteoplastic frontal sinus surgery with fat obliteration: technique and long-term results using magnetic resonance imaging in 82 operations. The Laryngoscope. 2000;110:1037-44.
706. Hansen FS, van der Poel NA, Freling NJM, Fokkens WJ. Mucocele formation after frontal sinus obliteration. Rhinology. 2018;56:106-10.
707. Donald P. Compound frontal sinus injuries with intracranial penetration. Laryngoscope. 1978;88:225-32.
708. van Dijk JMC, Wagemakers M, Korsten-Meijer AGW, Kees Buiter CT, van der Laan BFAM, Mooij JJA. Cranialization of the frontal sinus—the final remedy for refractory chronic frontal sinusitis. J Neurosurg. 2011;116:531-5.
709. Klossek JM, Peloquin L, Friedman WH, Ferrier JC, Fontanel JP. Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997;117:355-61.
710. Seiberling K, Jardeleza C, Wormald P-J. Minitrephination of the Frontal Sinus: Indications and uses in Today's Era of Sinus Surg. American J of Rhinology. & Allergy. 2009;23:229-31.
711. Patel AB, Cain RB, Lal D. Contemporary applications of frontal sinus trephination: A systematic review of the literature. The Laryngoscope. 2015;125:2046-53.
712. Tato JM, Bergaglio OE. Cirurgia del frontal injerto de grosa. Nueva tecnica (surgery of frontal sinus. Fat grafts: new technique). Otolaryngologica 1949;3.
713. Ulualp SO, Carlson TK, Toohill RJ. In Osteoplastic Flap Versus Modified Endoscopic Lothrop Procedure in Patients with Frontal Sinus Disease. J of Rhinology., 2000.
714. Anand VK, Hiltzik DH, Kacker A, Honrado C. Osteoplastic flap for frontal sinus obliteration in the era of image-guided endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2005;19:406-10.
715. Hahn S, Palmer JN, Purkey MT, Kennedy DW, Chiu AG. Indications for external frontal sinus procedures for inflammatory sinus disease. American J of Rhinology. and Allergy. 2009;23:342-7.
716. Isa AY, Mennie J, McGarry GW. The frontal osteoplastic flap: does it still have a place in rhinological surgery? The J of Laryngology & Otology 2011;125:162-8.
717. Lee JM, Palmer JN. Indications for the osteoplastic flap in the endoscopic era. Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surg. 2011;19:11-5.
718. Raghavan U, Jones NS. The place of Riedel's procedure in contemporary sinus surgery. J Laryngol. Otol. 2004;118:700-5.
719. Soonawalla ZF, Stratopoulos C, Stoneham M, Wilkinson D, Britton BJ, Friend PJ. Role of the reverse-Trendelenberg patient position in maintaining low-CVP anaesthesia during liver resections. Langenbecks Arch Surg. 2008;393:195-8.
720. Gittelman PD, Jacobs JB, Skorina J. Comparison of functional endoscopic sinus surgery under local and general anesthesia. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 1993;102:289-93.
721. Lee WC, Kapur TR, Ramsden WN. Local and regional anesthesia for functional endoscopic sinus surgery. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 1997;106:767-9.
722. Jorissen M, Heulens H, Peters M, Feenstra L. Functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia: possibilities and limitations. Acta Otorhinolaryngol. Belg 1996;50:1-12.
723. Rontal M, Rontal E, Anon JB. An anatomic approach to local anesthesia for surgery of the nose and paranasal sinuses. Otolaryngol. Clin North Am 1997;30:403-20.
724. Latorre F, Klimek L. Does cocaine still have a role in nasal surgery? Drug Saf 1999;20:9-13.
725. Howard DJ, Lund VJ. The midfacial degloving approach to sinonasal disease. The J of Laryngology & Otology 1992;106:1059-62.
726. Wormald PJ, van Renen G, Perks J, Jones JA, Langton-Hewer CD. The effect of the total intravenous anesthesia compared with inhalational anesthesia on the surgical field during endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2005;19:514-20.
727. Danielsen A. Functional endoscopic sinus surgery on a day case out-patient basis. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1992;17:473-7.
728. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. A diagnostic and surgical approach to recurrent sinusitis. Endoscopy 1986;18:213-8.
729. Sarmento Junior KM, Tomita S, Kós AO. Topical use of adrenaline in different concentrations for endoscopic sinus surgery. Braz J Otorhinolaryngol. 2009;75:280-9.
730. Hwang SH, Kim SW, Kim SW, Kim BG, Cho JH, Kang JM. Greater palatine canal injections reduce operative bleeding during endoscopic sinus surgery: a systematic review and meta-analysis.

Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276:3-10.
731. Wormald PJ, Athanasiadis T, Rees G, Robinson S. An evaluation of effect of pterygopalatine fossa injection with local anesthetic and adrenalin in the control of nasal bleeding during endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2005;19:288-92.
732. Mathew R, Srinivasa C, Sathyanarayana V, Suryanarayana S, Harsha P. Role of pterygopalatine fossa block in achieving relatively bloodless field during endoscopic sinus surgery. . Clinical Rhinology.: An International J 2015;125:1010-4.
733. Shankar MN, Selvan VS, Sreedharan N. An observational study comparing the effect of sphenopalatine artery block on bleeding in endoscopic sinus surgery. 2017 2017;3:5.
734. Shenoy VS, Prakash N, Kamath PM, et al. Is Pterygopalatine Fossa Injection with Adrenaline an Effective Technique for Better Surgical Field in Fess? Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017;69:464-73.
735. De R, Uppal HS, Shehab ZP, Hilger AW, Wilson PS, Courteney-Harris R. Current practices of cocaine administration by UK otorhinolaryngologists. The J of Laryngology & Otology 2003;117:109-12.
736. Long H, Greller H, Mercurio-Zappala M, Nelson LS, Hoffman RS. Medicinal use of cocaine: a shifting paradigm over 25 years. Laryngoscope. 2004;114:1625-9.
737. Eicehlsheim D, Friebel M, Glazenburg B. Use of cocaine as a local anaesthetic by Dutch ENT surgeons. . Ned Tijdschr v KNO-Heelokunde 2008;14:129.
738. Pfleiderer AG, Brockbank M. Cocaine and adrenaline: a safe or necessary combination in the nose? A study to determine the effect of adrenaline on the absorption and adverse side effects of cocaine. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1988;13:421-6.
739. Tarver CP, Noorily AD, Sakai CS. A comparison of cocaine vs. lidocaine with oxymetazoline for use in nasal procedures. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1993;109:653-9.
740. Wight RG, Cochrane T. A comparison of the effects of two commonly used vasoconstrictors on nasal mucosal blood flow and nasal airflow. Acta Otolaryngol. 1990;109:137-41.
741. Riegle EV, Gunter JB, Lusk RP, Muntz HR, Weiss KL. Comparison of vasoconstrictors for functional endoscopic sinus surgery in children. Laryngoscope. 1992;102:820-3.
742. Noorily AD, Noorily SH, Otto RA. Cocaine, lidocaine, tetracaine: which is best for topical nasal anesthesia? Anesth Analg 1995;81:724-7.
743. Noorily AD, Otto RA, Noorily SH. Intranasal anesthetic effects of lidocaine and tetracaine compared. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1995;113:370-4.
744. Jonathan DA, Violaris NS. Comparison of cocaine and lignocaine as intranasal local anaesthetics. J Laryngol. Otol. 1988;102:628-9.
745. Javer AR, Gheriani H, Mechor B, Flamer D, Genoway K, Yunker WK. Effect of intraoperative injection of 0.25% bupivacaine with 1:200,000 epinephrine on intraoperative blood loss in FESS. Am J Rhinol.Allergy. 2009;23:437-41.
746. Moshaver A, Lin D, Pinto R, Witterick IJ. The hemostatic and hemodynamic effects of epinephrine during endoscopic sinus surgery: a randomized clinical trial. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;135:1005-9.
747. Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chang CJ, Chen YW. Hemostasis during functional endoscopic sinus surgery: the effect of local infiltration with adrenaline. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;140:209-14.
748. Yang JJ, Li WY, Jil Q, et al. Local anesthesia for functional endoscopic sinus surgery employing small volumes of epinephrine-containing solutions of lidocaine produces profound hypotension. Acta Anaesthesiol Scand 2005;49:1471-6.
749. Zhao F, Wang Z, Yang J, Sun J, Wang Q, Xu J. Low-dosage adrenaline induces transient marked decrease of blood pressure during functional endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol.2006;20:182-5.
750. Cohen-Kerem R, Brown S, Villaseñor LV, Witterick I. Epinephrine/Lidocaine injection vs. saline during endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2008;118:1275-81.
751. DeConde AS, Thompson CF, Wu EC, Suh JD. Systematic review and meta-analysis of total intravenous anesthesia and endoscopic sinus surgery. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2013;3:848-54.
752. Kelly EA, Gollapudy S, Riess ML, Woehlck HJ, Loehrl TA, Poetker DM. Quality of surgical field during endoscopic sinus surgery: A systematic literature review of the effect of total intravenous compared to inhalational anesthesia. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2013;3:474-81.
753. Brunner JP, Levy JM, Ada ML, et al. Total intravenous anesthesia improves intraoperative visualization during surgery for high-grade chronic rhinosinusitis: a double-blind randomized controlled trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2018;8:1114-22.
754. Little M, Tran V, Chiarella A, Wright ED. Total intravenous anesthesia vs inhaled anesthetic for intraoperative visualization during endoscopic sinus surgery: a double blind randomized controlled trial. International Forum of Allergy. & Rhinology. 2018;8:1123-6.
755. Timperley D, Sacks R, Parkinson RJ, Harvey RJ. Perioperative and Intraoperative Maneuvers to Optimize Surgical Outcomes in Skull Base Surg. Otolaryngol. Clin North Am 2010;43:699-730.
756. Lu VM, Phan K, Oh LJ. Total intravenous versus inhalational anesthesia in endoscopic sinus surgery: A meta- analysis. The Laryngoscope. 2019, 10.1002/lary.28046:lary.28046.
757. Beule AG, Wilhelmi F, Kühnel TS, Hansen E, Lackner KJ, Hosemann W. Propofol versus sevoflurane: bleeding in endoscopic sinus surgery. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2007;136:45-50.
758. Nekhendzy V, Lemmens HJ, Vaughan WC, et al. The effect of deliberate hypercapnia and hypocapnia on intraoperative blood loss and quality of surgical field during functional endoscopic sinus surgery. Anesth Analg 2007;105:1404-9, table of contents.
759. Ha TN, van Renen RG, Ludbrook GL, Wormald PJ. The effect of blood pressure and cardiac output on the quality of the surgical field and middle cerebral artery blood flow during endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy. & Rhinol.2016;6:701-9.
760. El-Shmaa NS, Ezz HAA, Younes A. The efficacy of Labetalol versus Nitroglycerin for induction of controlled hypotension during sinus endoscopic surgery. A prospective, double-blind and randomized study. J Clin Anesth 2017;39:154-8.
761. Shen PH, Weitzel EK, Lai JT, Wormald PJ, Ho CS. Intravenous esmolol infusion improves surgical fields during sevoflurane-anesthetized endoscopic sinus surgery: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. American J Rhinol & Allergy.. 2011;25:e208-11.
762. Khosla AJ, Pernas FG, Maeso PA. Meta-analysis and literature review of techniques to achieve hemostasis in endoscopic sinus surgery. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2013;3:482-7.
763. Boonmak P, Boonmak S, Laopaiboon M. Deliberate hypotension with propofol under anaesthesia for functional endoscopic sinus surgery (FESS). Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016:Cd006623.
764. Eberhart LH, Folz BJ, Wulf H, Geldner G. Intravenous anesthesia provides optimal surgical conditions during microscopic and endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2003;113:1369-73.
765. Tirelli G, Bigarini S, Russolo M, Lucangelo U, Gullo A. Total intravenous anaesthesia in endoscopic sinus-nasal surgery. Acta Otorhinolaryngol. Ital 2004;24:137-44.
766. Ragab SM, Hassanin MZ. Optimizing the surgical field in pediatric functional endoscopic sinus surgery: a new evidence-based approach. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2010;142:48-54.
767. Gupta K, Gupta P, Bhatia K, Rastogi B, Pandey M, Agarwal S. Efficacy of dexmedetomidine as an anesthetic adjuvant for functional endoscopic sinus surgery under general anesthesia: A randomized-controlled study. Ain-Shams J of Anaesthesiology 2016;9:207.
768. Kim H, Ha SH, Kim CH, Lee SH, Choi SH. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on visualization of the surgical field in endoscopic sinus surgery. Korean J Anesthesiol 2015;68:449-54.
769. Goksu S, Arik H, Demiryurek S, Mumbuc S, Oner U, Demiryurek AT. Effects of dexmedetomidine infusion in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery under local anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2008;25:22-8.
770. Guven DG, Demiraran Y, Sezen G, Kepek O, Iskender A. Evaluation of outcomes in patients given dexmedetomidine in functional endoscopic sinus surgery. Annals of Otol, Rhin, and Laryngol.2011;120:586-92.
771. Qiao H, Chen J, Li W, Shen X. Intranasal atomised dexmedetomidine optimises surgical field visualisation with decreased blood loss during

endoscopic sinus surgery: a randomized study. Rhinology. 2016;54:38-44.

772. Karabayirli S, Ugur KS, Demircioglu RI, et al. Surgical conditions during FESS; comparison of dexmedetomidine and remifentanil. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017;274:239-45.
773. Cardesin A, Pontes C, Rosell R, et al. A randomised double blind clinical trial to compare surgical field bleeding during endoscopic sinus surgery with clonidine-based or remifentanil-based hypotensive anaesthesia. Rhinology. 2015;53:107-15.
774. Quijada-Manuitt MA, Escamilla Y, Vallano A, Cardesín A, Bernal-Sprekelsen M, Pontes C. Use of α2-Adrenergic Agonists to Improve Surgical Field Visibility in Endoscopy Sinus Surg: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. 2018;40:136-49.e19.
775. Sophia P, Lakshmi BS, Prasad PK, Ch, ramouli KV. Pre-operative oral bisoprolol improves the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled, prospective and double-blinded study. Int J of scientific study 2015:47-51.
776. Aravindan A, Subramanium R, Chhabra A, et al. Magnesium sulfate or diltiazem as adjuvants to total intravenous anesthesia to reduce blood loss in functional endoscopic sinus surgery. J Clin Anesth. 2016;34:179-85.
777. Zaky, Saleh AKE. Hypotensive anesthesia during functional endoscopic sinus surgery: a comparative study of remifentanil versus magnesium sulfate infusion. Ain-Shams J of Anaesthesiology 2017;10:124.
778. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2008;371:1839-47.
779. Bijker JB, Persoon S, Peelen LM, et al. Intraoperative Hypotension and Perioperative Ischemic Stroke after General Surg. Anesthesiology. 2012;116:658-64.
780. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surg. JAMA 2017;318:1346.
781. Dimauro R, Lucci F, Martino F, et al. The role of intraoperative stroke volume variation on bleeding during functional endoscopic sinus surgery. Minerva Anestesiol. 2018;84:1246-53.
782. Gilbey P, Kukuev Y, Samet A, Talmon Y, Ivry S. The quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery-the effect of the mode of ventilation: A randomized, prospective, double-blind Study. Laryngoscope. 2009;119:2449-53.
783. Green R, Konuthula N, Sobrero M, et al. Use of pharyngeal packs in functional endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. Laryngoscope. 2017;127:2460-5.
784. Alfiky MG, Margalani OA, Rajeh AF, et al. Nasopharyngeal versus hypopharyngeal packing during sino-nasal surgeries: Randomised controlled trial. Clin Otolaryngol. 2018;43:1235-41.
785. Atef A, Fawaz A. Comparison of laryngeal mask with endotracheal tube for anesthesia in endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol. 2008;22:653-7.
786. Jahanshahi J, Tayebi E, Hashemian F, Bakhshaei MH, Ahmadi MS, Seif Rabiei MA. Effect of local desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: a triple-blinded clinical trial. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2019;276:1995-9.
787. Shao H, Kuang LT, Hou WJ, Zhang T. Effect of desmopressin administration on intraoperative blood loss and quality of the surgical field during functional endoscopic sinus surgery: a randomized, clinical trial. BMC Anesthesiol.2015;15:53.
788. Kim DH, Kim S, Kang H, Jin HJ, Hwang SH. Efficacy of tranexamic acid on operative bleeding in endoscopic sinus surgery: A meta-analysis and systematic review. Laryngoscope. 2019;129:800-7.
789. Dastrup A, Pottegard A, Hallas J, Overgaard S. Perioperative Tranexamic Acid Treatment and Risk of Cardiovascular Events or Death After Total Hip Arthroplasty: A Population-Based Cohort Study from National Danish Databases. J Bone Joint Surg. Am. 2018;100:1742-9.
790. El Shal SM, Hasanein R. Effect of intravenous tranexamic acid and epsilon aminocaproic acid on bleeding and surgical field quality during functional endoscopic sinus surgery (FESS). Egyptian J of anaesthesia. 2015;31:1-7.
791. Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R, Metson RB. Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. Otolaryngology--Head & Neck Surg. 2002;126:468-74.
792. Anand VK, Tabaee A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The role of mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol. 2004;18:311-4.
793. Chan KO, Gervais M, Tsaparas Y, Genoway KA, Manarey C, Javer AR. Effectiveness of intraoperative mitomycin C in maintaining the patency of a frontal sinusotomy: a preliminary report of a double-blind randomized placebo-controlled trial. Am J Rhinol. 2006;20:295-9.
794. Gupta M, Motwani G. Role of mitomycin C in reducing adhesion formation following endoscopic sinus surgery. J Laryngol. Otol. 2006;120:921-3.
795. Kim ST, Gang IG, Cha HE, Ha JS, Chung YS. Effect of mitomycin C on the size of antrostomy after endoscopic sinus surgery. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2006;115:673-8.
796. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Vital I, Triaridis S, Vital V, Constantinidis J. Intra- and postoperative application of Mitomycin C in the middle meatus reduces adhesions and antrostomy stenosis after FESS. Rhinology. 2008;46:107-11.
797. Baradaranfar MH, Khadem J, Taghipoor Zahir S, Kouhi A, Dadgarnia MH, Baradarnfar A. Prevention of adhesion after endoscopic sinus surgery: role of mitomycin C. Acta Med Iran. 2011;49:131-5.
798. Venkatraman V, Balasubramanian D, Gopalakrishnan S, Saxena SK, Shanmugasundaram N. Topical Mitomycin C in functional endoscopic sinus surgery. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269:1791-4.
799. Konstantinidis I, Chatziavramidis A, Constantinidis J. A novel technique for mitomycin-c application in frontal sinus surgery. Rhinology. 2014;52:276-80.
800. Rotz SJ, Kodish E. Ethical conundrums in pediatric genomics. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018:301-6.
801. Lynn-Macrae AG, Lynn-Macrae RA, Emani J, Kern RC, Conley DB. Medicolegal analysis of injury during endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 2004;114:1492-5.
802. Winford TW, Wallin JL, Clinger JD, Graham AM. Malpractice in Treatment of Sinonasal Disease by Otolaryngologists. Otolaryngology–Head and Neck Surg. 2015;152:536-40.
803. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. Rhinology. 2018;56:209-15.
804. Care Quality Commission. Regulation 20: Duty of candour. 2015. https://www.cqc.org.uk/sites/default/files/20150327_duty_of_candour_guidance_final.pdf. 27 August 2019.
805. Falagas ME, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. Br J Clin Pharmacol 2009;67:161-71.
806. Wolf JS, Malekzadeh S, Berry JA, O'Malley BW. Informed consent in functional endoscopic sinus surgery. The Laryngoscope. 2002;112:774-8.
807. Wolf JS, Chiu AG, Palmer JN, O'Malley BW, Schofield K, Taylor RJ. Informed consent in endoscopic sinus surgery: the patient perspective. The Laryngoscope. 2005;115:492-4.
808. Burns P, Keogh I, Timon C. Informed consent: a patients' perspective. The J of laryngology and otology 2005;119:19-22.
809. Adhikari P, Pradhananga RB. Patients' Expectations on Informed Consent before ENT Surg. International Archives of Otorhinolaryngol. ogy 2007;11:51-3.
810. Judgment: Montgomery (Appellant) v Lanarkshire Health Board (Respondent) (Scotland). 2015. https://www.supremecourt.uk/cases/docs/uksc-2013-0136-judgment.pdf.
811. Taub HA, Baker MT, Kline GE, Sturr JF. Comprehension of informed consent information by young-old through old-old volunteers. Exp Aging Res. 1987;13:173-8.
812. Taylor RJ, Chiu AG, Palmer JN, et al. Informed consent in sinus surgery: Link between demographics and patient desires. Laryngoscope. 2005;115:826-31.
813. Ankuda CK, Block SD, Cooper Z, et al. Measuring critical deficits in shared decision making before elective surgery. Patient Educ Couns

2014;94:328-33.
814. Hekkenberg RJ, Irish JC, Rotstein LE, Brown DH, Gullane PJ. Informed consent in head and neck surgery: how much do patients actually remember? J Otolaryngol. 1997;26:155-9.
815. Robinson G, Merav A. Informed consent: recall by patients tested postoperatively. The Annals of Thoracic Surg. 1976;22:209-12.
816. Aremu SK, Alabi BS, Segun-Busari S. The role of informed consent in risks recall in otorhinolaryngology surgeries: verbal (nonintervention) vs written (intervention) summaries of risks. Am J Otolaryngol. 2011;32:485-9.
817. Fink AS, Prochazka AV, Henderson WG, et al. Predictors of Comprehension during Surgical Informed Consent. J Am Coll Surg. 2010;210:919-26.
818. Hickson GB, Jenkins AD. Identifying and addressing communication failures as a means of reducing unnecessary malpractice claims. N C Med J. 68:362-4.
819. Siu JM, Rotenberg BW, Franklin JH, Sowerby LJ. Multimedia in the informed consent process for endoscopic sinus surgery: a randomized control trial. Laryngoscope. 2016;126:1273-8.
820. Dawson DE, Kraus EM. Medical malpractice and rhinology. Am J Rhinol.21:584-90.
821. Bagnall NM, Pucher PH, Johnston MJ, et al. Informing the process of consent for surgery: identification of key constructs and quality factors. J Surg Res. 2017;209:86-92.
822. Townend D. EU Laws on Privacy in Genomic Databases and Biobanking. J Law Med Ethics 2016;44:128-42.
823. de Lecuona I, Villalobos-Quesada M. European perspectives on big data applied to health: The case of biobanks and human databases. Dev World Bioeth. 2018;18:291-8.
824. Declaration of Helsinki. 1975. https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Oct1975.pdf.
825. International Clinical Harmonisation of Good Clinical Practice guidelines. 1996. https://www.ich.org/products/guidelines.html.
826. Critselis E. Impact of the General Data Protection Regulation on Clinical Proteomics Research. Proteomics Clin Appl 2019;13:e1800199.
827. Kaufman R. Genetic Testing Gone Wild. Manag Care. 2019;28:39.
828. Korngiebel DM, Zech JM, Chappelle A, et al. Practice Implications of Expanded Genetic Testing in Oncology. Cancer Invest. 2019;37:39-45.
829. Nicol D, Eckstein L, Bentzen HB, et al. Consent insufficient for data release. Science. 2019;364:445-6.
830. Stoekle HC, Turrini M, Charlier P, Deleuze JF, Herve C, Vogt G. Genetic Data, Two-Sided Markets and Dynamic Consent: United States Versus France. Sci Eng Ethics. 2019, 10.1007/s11948-019-00085-4.
831. Abou-Elhamd KEA, Al-Sultan AI, Rashad UM. Simulation in ENT medical education. J Laryngol. Otol. 2010;124:237-41.
832. Yanagisawa E. The use of video in ENT endoscopy: its value in teaching. Ear Nose Throat J. 1994;73:754-63.
833. Sandhaus H, Chen PG. Intraoperative Functional Endoscopic Sinus Surgery Training: Efficient Teaching Techniques—A New Method. Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat. 2018;11:117955061875864.
834. Bakker NH, Fokkens WJ, Grimbergen CA. Investigation of training needs for functional endoscopic sinus surgery (FESS). Rhinology. 2005;43:104-8.
835. Braun T, Betz CS, Ledderose GJ, et al. Endoscopic sinus surgery training courses: benefit and problems - a multicentre evaluation to systematically improve surgical training. Rhinology. 2012;50:246-54.
836. Rivron RP, Maran AG. The Edinburgh FESS Trainer: a cadaver-based bench-top practice system for endoscopic ethmoidal surgery. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1991;16:426-9.
837. Zuckerman JD, Wise SK, Rogers GA, Senior BA, Schlosser RJ, DelGaudio JM. The utility of cadaver dissection in endoscopic sinus surgery training courses. Am J Rhinol. Allergy. 2009;23:218-24.
838. Chan M, Carrie S. Training and assessment in functional endoscopic sinus surgery. The J of Laryngol and Otol. 2018;132:133-7.
839. Delgado-Vargas B, Romero-Salazar AL, Reyes Burneo PM, et al. Evaluation of resident's training for endoscopic sinus surgery using a sheep's head. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2016;273:2085-9.
840. Acar B, Gunbey E, Babademez MA, Karabulut H, Gunbey HP, Karasen RM. Utilization and Dissection for Endoscopic Sinus Surgery Training in the Residency Program. J Craniofac Surg. 2010;21:1715-8.
841. de Oliveira HF, Bollela VR, Anselmo-Lima WT, Costa CAPdO, Nakanishi M. A feasible, low-cost, reproducible lamb's head model for endoscopic sinus surgery training. PLoS One 2017;12:e0180273-e.
842. Nogueira JF Lyra M BF, Leão FS, Stamm A C. Building a real endoscopic sinus and skull-base surgery simulator. 2008;3:727-8.
843. Burge SD, Bunegin L, Weitzel EK, McMains KC. The validation of an endoscopic sinus surgery skills training model: a pilot study. American J Rhinol & Allergy.. 2012;26:409-13.
844. Alrasheed AS, Nguyen LHP, Mongeau L, Funnell WRJ, Tewfik MA. Development and validation of a 3D-printed model of the ostiomeatal complex and frontal sinus for endoscopic sinus surgery training. International Forum of Allergy. and Rhinology. 2017;7:837-41.
845. Zhuo C, Lei L, Yulin Z, et al. Creation and validation of three-dimensional printed models for basic nasal endoscopic training. Int Forum Allergy. & Rhinol.2019;9:695-701.
846. Rudman Don; Sessanna DY, Roni; Crawfis,Roger; Heskamp, David; Edmond, Charles; Wiet, Gregory, David; Stredney. Functional Endoscopic Sinus Surgery Training Simulator. 1998;108:1643-7.
847. Ecke U, Klimek L, Müller W, Ziegler R, Mann W. Virtual reality: preparation and execution of sinus surgery. Computer aided surg.1998;3:45-50.
848. Tolsdorff B, Pommert A, Höhne KH, et al. Virtual reality: A new paranasal sinus surgery simulator. Laryngoscope. 2010;120:420-6.
849. Varshney R, Frenkiel S, Nguyen LHP, et al. Development of the McGill simulator for endoscopic sinus surgery: a new high-fidelity virtual reality simulator for endoscopic sinus surgery. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:330-4.
850. Javia L, Deutsch ES. A Systematic Review of Simulators in Otolaryngology. Otolaryngology--Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2012;147:999-1011.
851. Arora A, Lau LYM, Awad Z, Darzi A, Singh A, Tolley N. Virtual reality simulation training in Otolaryngology. Int J Surg. 2014;12:87-94.
852. Fried MP, Sadoughi B, Gibber MJ, et al. From virtual reality to the operating room: the endoscopic sinus surgery simulator experiment. Otolaryngology--Head & Neck Surg.: official J of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2010;142:202-7.
853. Solyar A, Cuellar H, Sadoughi B, Olson TR, Fried MP. Endoscopic Sinus Surgery Simulator as a teaching tool for anatomy education. Am J Surg. 2008;196:120-4.
854. Piromchai P, Avery A, Laopaiboon M, Kennedy G, O'Leary S. Virtual reality training for improving the skills needed for performing surgery of the ear, nose or throat. Reviews 1996;112:1148.
855. Dharmawardana N, Ruthenbeck G, Woods C, et al. Validation of virtual-reality-based simulations for endoscopic sinus surgery. Clin Otolaryngol. 2015;40:569-79.
856. Schalek P, Petras P, Klement V, Hahn A. Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing Staphylococcus aureus strains. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009;266:1909-13.
857. Albu S, Lucaciu R. Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. Am J Rhinol.Allergy. 2010;24:306-9.
858. Annys E, Jorissen M. Short term effects of antibiotics (Zinnat) after endoscopic sinus surgery. Acta Otorhinolaryngol. Belg 2000;54:23-8.
859. Gulati SK, Sharma K, Shergill GK, Kumar R. Prophylactic budesonide nasal spray after polypectomy. Indian J of otolaryngology and Head & Neck Surg.2001;53:207-9.
860. Hwang CS, Al Sharhan SS, Kim BR, et al. Randomized controlled trial of steroid-soaked absorbable calcium alginate nasal packing following endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2018;128:311-6.
861. Sow YL, Tang IP, Kho J, Narayanan P. Pilot study comparing steroid-impregnated and non-steroid-impregnated absorbable nasal dressing following endoscopic sinus surgery. Med J Malaysia 2018;73:244-8.
862. Ha T, Valentine R, Moratti S, Hanton L, Robinson S, Wormald PJ. The efficacy of a novel budesonide chitosan gel on wound healing following endoscopic sinus surgery. International Forum of

Allergy. & Rhinology. 2018;8:435-43.

863. Sabarinath V, Harish MR, Divakaran S. Triamcinolone Impregnated Nasal Pack in Endoscopic Sinus Surg: Our Experience. Indian J of Otolaryngol & Head & Neck Surg. 2017;69:88-92.
864. Bardaranfar MH, Ranjbar Z, Dadgarnia MH, et al. The effect of an absorbable gelatin dressing impregnated with triamcinolone within the olfactory cleft on polypoid rhinosinusitis smell disorders. American J Rhinol & Allergy.. 2014;28:172-5.
865. Rudmik L, Mace J, Mechor B. Effect of a dexamethasone Sinu-Foam™ middle meatal spacer on endoscopic sinus surgery outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2012;2:248-51.
866. Murr AH, Smith TL, Hwang PH, et al. Safety and efficacy of a novel bioabsorbable, steroid-eluting sinus stent. Int Forum Allergy. & Rhinol.2011;1:23-32.
867. Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. Ann Otol. Rhinol Laryngol. Suppl 1995;167:17-21.
868. Qvarnberg Y, Kantola O, Salo J, Toivanen M, Valtonen H, Vuori E. Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. Rhinology. 1992;30:103-12.
869. Peveling-Oberhag A, Reimann H, Weyer V, Goloborodko E, Staubach P. High-Concentration Liquid Prednisolone Formula: Filling a Therapeutic Niche in Severe Acute Attacks of Urticaria and Angioedema. Skin Pharmacol Physiol 2016;29:9-12.
870. Pirunsarn A, Kijrattanakul P, Chamnanchanunt S, Polprasert C, Rojnuckarin P. A Randomized Multicenter Trial Comparing Low-Dose Prednisolone Versus Observation for Prevention of Recurrences in Adult Immune Thrombocytopenia. Clin Appl Thromb Hemost 2018;24:867-73.
871. Sicras-Mainar A, Traseira-Lugilde S, Fernandez-Sanchez T, Navarro-Artieda R. [Persistence to treatment and resources use with inhaled fixed-dose combinations of corticosteroids and long-acting beta-adrenergic agonists for the treatment of asthma: A population-based retrospective study]. Semergen 2018;44:472-84.
872. Mager DE, Lin SX, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Dose equivalency evaluation of major corticosteroids: pharmacokinetics and cell trafficking and cortisol dynamics. J Clin Pharmacol 2003;43:1216-27.
873. Salami A, Dellepiane M, Strinati F, Guastini L, Mora R. Sulphurous thermal water inhalations in the treatment of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2010;48:71-6.
874. Sommer DD, Hoffbauer S, Au M, Sowerby LJ, Gupta MK, Nayan S. Treatment of aspirin exacerbated respiratory disease with a low salicylate diet: a pilot crossover study. Otolaryngology - Head & Neck Surg.(united states) 2015;152:42-7.
875. Sommer DD, Rotenberg BW, Sowerby LJ, et al. A novel treatment adjunct for aspirin exacerbated respiratory disease: the low-salicylate diet: a multicenter randomized control crossover trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2016;6:385-91.
876. Laidlaw TM, Cahill KN, Cardet JC, et al. A trial of type 12 purinergic (P2Y12) receptor inhibition with prasugrel identifies a potentially distinct endotype of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. J Allergy Clin Immunol.2018.
877. Fahmy FF, McCombe A, McKiernan DC. Sino nasal assessment questionnaire, a patient focused, rhinosinusitis specific outcome measure. Rhinology. 2002;40:195-7.
878. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Five-degree, 10-degree, and 20-degree reverse Trendelenburg position during functional endoscopic sinus surgery: a double-blind randomized controlled trial. Int Forum Allergy. & Rhinol.2014;4:61-8.
879. Hathorn IF, Habib AR, Manji J, Javer AR. Comparing the reverse Trendelenburg and horizontal position for endoscopic sinus surgery: a randomized controlled trial. Otolaryngology--Head & Neck Surg.2013;148:308-13.
880. Ko MT, Chuang KC, Su CY. Multiple analyses of factors related to intraoperative blood loss and the role of reverse Trendelenburg position in endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2008;118:1687-91.
881. Ahn HJ, Chung SK, Dhong HJ, et al. Comparison of surgical conditions during propofol or sevoflurane anaesthesia for endoscopic sinus surgery. Br J Anaesth 2008;100:50-4.
882. Kaygusuz K, Yildirim A, Kol IO, Gursoy S, Mimaroglu C. Hypotensive anaesthesia with remifentanil combined with desflurane or isoflurane in tympanoplasty or endoscopic sinus surgery: a randomised, controlled trial. J Laryngol. Otol. 2008;122:691-5.
883. Yoo HS, Han JH, Park SW, Kim KS. Comparison of surgical condition in endoscopic sinus surgery using remifentanil combined with propofol, sevoflurane, or desflurane. Korean J Anesthesiol 2010;59:377-82.
884. Luong A, Ow RA, Singh A, et al. Safety and effectiveness of a bioabsorbable steroid-releasing implant for the paranasal sinus ostia: a randomized clinical trial. JAMA otolaryngology - Head & Neck Surg.2018;144:28-35.
885. Smith TL, Singh A, Luong A, et al. Randomized controlled trial of a bioabsorbable steroid-releasing implant in the frontal sinus opening. Laryngoscope. 2016;126:2659-64.
886. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. Laryngoscope. 2005;115:1793-9.

7. Rinossinusite crônica pediátrica

7.1 Epidemiologia, fatores predisponentes e comorbidades

7.1.1 Epidemiologia

Estimativas do National Health Interview Survey nos Estados Unidos em 1996 sugerem que jovens com menos de 18 anos são afetados por rinossinusite crônica (RSC) a uma taxa de 63,9 por 1.000 indivíduos [1]. As despesas gerais com assistência à saúde atribuíveis à rinossinusite (aguda e crônica) em 1996 foram estimadas em US$ 5,8 bilhões, dos quais US$ 1,8 bilhão (30,6%) eram para crianças de 12 anos ou menos [2]. Apesar do crescente conhecimento relacionado ao diagnóstico e tratamento dessa doença em crianças, sua verdadeira epidemiologia no mundo ainda não está bem descrita. Os fatores que contribuem para a dificuldade no diagnóstico preciso incluem diagnósticos falsos positivos devido à dificuldade em diferenciar a RSC da hipertrofia da tonsila faríngea, adenoidite e rinite (alérgica), avaliação incompleta (endoscopia nasal e/ou imagem não é realizada em muitas crianças), negligência da doença por médicos e cuidadores e avaliação incompleta do acompanhamento em algumas crianças. Além disso, recentemente foi relatado que a raça e o status socioeconômico influenciam a prevalência da doença. Smith et al. avaliaram 174 crianças com idade entre seis meses e 18 anos que apresentaram a um único centro acadêmico de otorrinolaringologia pediátrica um diagnóstico primário de RSC (classificada pelos códigos da Terminologia Procedimental Atual (CPT)) de março de 2008 a julho de 2011 [3]. Um grupo controle consistiu em 430 crianças, atendidas no mesmo departamento por um período de três meses, com outros diagnósticos otorrinolaringológicos. Houve uma porcentagem maior de crianças brancas e crianças com seguro de saúde privado entre os pacientes com diagnóstico primário de RSC. Esses achados sugerem que disparidades raciais / étnicas e variáveis socioeconômicas podem influenciar o diagnóstico, e isso está relacionado a diferenças no acesso a cuidados terciários, percepção dos pais sobre a gravidade da doença ou curso natural diferente do processo da doença em diferentes populações étnicas.

Apesar dessas limitações, vários estudos tentaram avaliar a prevalência de RSC na população pediátrica. Usando dados obtidos de uma pesquisa nacional dos EUA, adquirida em um período de 2 anos, com amostra de 42,1 milhões de pacientes em idade escolar, Sidell et al. identificaram aproximadamente 4% da população estudada (correspondendo a 1,7 milhão de indivíduos) com diagnóstico de RSC, com base em diagnósticos médicos e códigos de procedimentos para consultas / encontros médicos [4]. Sami e Scadding usaram o MSYPQ, um questionário de qualidade de vida específico da doença, em 213 crianças do ensino médio (11 a 16 anos) no leste de Londres para identificar a prevalência de sintomas de rinossinusite e o impacto na qualidade de vida [5]. Eles mostram que 31,5% sofriam de uma combinação de sintomas sugestivos de rinite e entre 13-15% dos entrevistados relataram dor facial ou drenagem nasal anterior / posterior, sintomas sugestivos de origem sinusal. Mais de 20% dos estudantes sofreram efeitos na qualidade de vida relacionados a esses sintomas. No total, dentre aqueles com sintomas nasais e sinusais, 22% apresentaram sintomas por mais de seis semanas, mas por menos de um ano.

Gilani e colegas analisaram bancos de dados de pesquisas nacionais entre 2005 e 2012 e mostraram que a RSC representava 5,6 milhões de visitas por ano entre pacientes de 0 a 20 anos de idade [6]. A RSC foi diagnosticada em 2,1% de todas as visitas, rinossinusite aguda em 0,6% e, como comparadores, rinite alérgica em 2,6%, infecções do trato respiratório superior em 8% e otite média em 6,7%. As faixas etárias de 5 a 10 anos e de 10 a 15 anos foram as mais afetadas. Embora a maioria dos dados disponíveis se baseie em códigos de diagnóstico e em informações subjetivas derivadas do questionário, Westman e colegas estimaram a prevalência de 12 meses de RSC com base no questionário em 1,5% em um estudo da população sueca de 3112 adolescentes [7]. Eles seguiram em frente e tentaram acompanhar com confirmação objetiva do diagnóstico, levando a uma redução da estimativa de prevalência entre 0,3% e 0,8%.

Juntos, esses estudos sugerem que a prevalência de RSC na população pediátrica é menor do que nos adultos. Como nos adultos, a RSC pediátrica é uma doença relevante em termos de qualidade de vida. O impacto da RSC na qualidade de vida das crianças é maior que o de doenças como asma, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, artrite reumatoide juvenil e epilepsia [8]. Todos esses estudos refletem um importante impacto negativo na vida das crianças, principalmente em termos de aulas perdidas e concentração na escola, qualidade do sono e saúde física e emocional [5].

Embora estudos de RSC em crianças sejam menos comuns, a prevalência é menor do que em adultos (2-4%), mas o impacto negativo na qualidade de vida parece ser semelhante ao observado em adultos.

7.1.2 Fatores e comorbidades predisponentes

Embora a compreensão do papel dos fatores predisponentes/comórbidos tenha evoluído consideravelmente, ainda não está claro se esses fatores hospedeiros (sistêmicos e locais) e as condições ambientais que afetam a RSC em uma criança induzem a doença ou se eles compartilham um caminho comum de patogênese.

7.1.2.1 Variações anatômicas nos seios paranasais

Até o momento, não há evidências de que anormalidades anatômicas contribuam, de alguma forma, para o desenvolvimento e manutenção da RSC em crianças. Estudos de 1997 a 2008 sugeriram que, apesar da ocorrência comum dessas variações anatômicas (concha bolhosa, hipertrofia da concha, desvio septal etc.), elas não parecem se correlacionar com o grau e a existência de RSC em crianças (9-11). Um estudo mais recente que examinou anormalidades anatômicas em uma coorte observacional de crianças mostrou a ocorrência comum de anormalidades anatômicas em seios saudáveis [12]. Enquanto o sexo não influenciou a prevalência dessas anormalidades, alguns (desvio de septo e concha bolhosa) pareciam ter uma maior prevalência pontual em crianças mais velhas. Haruna et al. investigaram se a presença de pneumatização com concha média pediátrica causa um estreitamento do COM e está associada ao desenvolvimento de rinossinusite através da análise de tomografias obtidas de 95 crianças de 1 a 15 anos [9]. A pneumatização da concha média foi detectada em 4,6% das cavidades nasais, e a própria pneumatização do concha média não obstruiu o complexo ostiomeatal. Assim, não foi observada uma relação causal direta entre a pneumatização do concha média e o desenvolvimento de rinossinusite. Da mesma forma, Al-Qudah realizou um estudo prospectivo de 65 casos de rinossinusite crônica pediátrica (idade média de 11,4 anos) que persistiram após terapia médica apropriada e examinaram suas tomografias computadorizadas [11]. A célula agger nasi foi a variação anatômica mais comum, seguida pela concha media bolhosa. Não foi encontrada correlação significativa entre essas variantes anatômicas e a extensão da rinossinusite crônica, sugerindo novamente que é improvável que essas anormalidades prevejam a extensão e a gravidade da rinossinusite crônica na população pediátrica.

Variações anatômicas são mais frequentes em crianças de mais idade, mas não parecem estar relacionadas à presença de RSC.

7.1.2.2 Fatores Ambientais

7.1.2.2.1 Infecção viral

Especula-se que as infecções do trato respiratório superior (IVAS) desempenhem um papel no desenvolvimento da RSC, levando a edema da mucosa, produção e retenção de muco, comprometimento da depuração mucociliar, estase de secreção e diminuição da aeração da mucosa sinusal [13]. Wood et al. usaram a reação em cadeia da polimerase para procurar vírus respiratórios na mucosa sinusal de 13 pacientes adultos com RSC e dois pacientes com seios normais e não foram capazes de detectar um sinal para nenhum dos vários vírus respiratórios comuns [14]. Portanto, até o momento, a contribuição da infecção viral para a RSC pediátrica é pouco estudada, sem evidências para apoiar a importância de infecções virais à RSC em crianças.

Até o momento, não há evidências confiáveis de que infecções virais contribuam para a RSC pediátrica.

7.1.2.2.2 Exposição à fumaça do tabaco

A exposição ambiental à fumaça do tabaco inibe a depuração mucociliar e a regeneração epitelial. O tabagismo ativo e o passivo foram identificados como fatores de risco significativos para o desenvolvimento de RSC [15, 16]. Reh et al. Conduziram uma excelente revisão da literatura adulta e pediátrica, examinando o efeito da fumaça do cigarro na RSC [15]. Vários dos artigos incluídos possuíam populações pediátricas e adultas mistas e apenas Kakish et al. Incluíram dados especificamente relacionados a crianças [17]. Eles relataram uma prevalência de 68% de rinossinusite aguda em crianças expostas ao tabagismo passivo, em comparação com uma prevalência de 1,2% em crianças sem exposição [17]. Embora valioso, este estudo avaliou apenas a rinossinusite aguda. Christensen et al. realizaram uma revisão sistemática de grandes estudos populacionais para determinar se havia uma correlação entre a exposição à fumaça de cigarro e a prevalência de RSC [16]. Eles relataram estudos que avaliaram os resultados da cirurgia de RSC na presença de fumaça passiva e/ou ativa na população pediátrica (idade <18 anos). Todos os estudos demonstraram piores resultados em crianças expostas à fumaça de cigarro. Isso incluiu um aumento nas taxas de revisão cirúrgica [18, 19], piores escores do SNOT [19] ou falta de melhora dos sintomas após a cirurgia [18-20]). Assim, existem algumas evidências de que a fumaça do cigarro piora a RSC em crianças, no entanto, estudos longitudinais são necessários para determinar o efeito causador em crianças.

As crianças com RSC expostas ao tabagismo passivo apresentam doença mais grave, piores escores clínicos e taxas mais altas de cirurgia de revisão.

7.1.2.3 Rinite alérgica

A inflamação alérgica pode alterar a fisiologia sinonasal no que se refere à depuração mucociliar e patência dos óstios, e uma inflamação alérgica de fase tardia pode contribuir para o desenvolvimento da RSC [21]. No entanto, a evidência que liga a rinite alérgica à RSC em crianças é, na melhor das hipóteses, ambígua. Um grande estudo em pacientes pediátricos com RSC relatou que 29,9% tiveram um teste cutâneo positivo e um nível sérico elevado de Ig E [22]. Essa prevalência de atopia em crianças com RSC foi semelhante à da população pediátrica geral na Itália. É importante ressaltar que apenas 7,4% das crianças menores de três anos tiveram teste positivo em comparação com 31,4% das crianças entre 3 e 6 anos de idade e 33,3% das crianças com mais de seis anos, sugerindo um baixo rendimento para testes de alergia em pacientes com menos de três anos de idade. era. Sedaghat et al. avaliaram uma série de 4044 pacientes consecutivos (idade ≤ 18 anos) com diagnóstico de rinossinusite crônica nas clínicas de otorrinolaringologia ou alergia e imunologia do Hospital Infantil de Boston entre 2002 e 2012 [23]. Vinte e sete por cento das crianças com RSC também foram diagnosticadas com RA, o que equivale à prevalência típica da doença na faixa etária pediátrica e não suporta uma maior prevalência de rinite alérgica em crianças com RSC. Não surpreendentemente, houve uma prevalência significativamente maior de asma na população de crianças com RSC e RA (40,7%) do que nas crianças sem RA (9,8%). De fato, uma forte associação positiva foi detectada entre o diagnóstico de asma e

RA em crianças com RSC. Outros estudos mostraram uma porcentagem mais alta de atopia em pacientes com RSC do que na população em geral. Em um estudo na Tailândia com 100 crianças com diagnóstico clínico de rinossinusite e radiografias simples anormais, um teste cutâneo positivo para aeroalérgenos comuns foi relatado em 53% dos pacientes, o que sugere uma correlação entre rinite alérgica e RSC [24]. Georgalas et al. estudaram os critérios de causalidade de Bradford-Hill aplicados à avaliação desses estudos e concluiu que não é possível estabelecer uma relação causal clara e definitiva, principalmente em crianças [25]. Mais recentemente, Anamika et al. estudaram 110 pacientes, entre sete e 18 anos de idade, diagnosticados com RSC com base na história e no exame clínico, incluindo endoscopia nasal [26]. Os pacientes foram submetidos a testes de picada na pele contra 65 aeroalérgenos comuns para evidência de atopia. Um teste cutâneo positivo para pelo menos um dos aeroalérgenos comuns estava presente em 52,7% dos pacientes. Pacientes com RSC e atopia apresentaram escore endoscópico médio significativamente maior de Lund Mackay e SN-5 (denotando pior qualidade de vida) do que pacientes não atópicos. Por outro lado, um estudo mais antigo avaliou a tomografia computadorizada de crianças alérgicas e não alérgicas e observou a presença de opacificação sinusal em 61% e 64% das crianças alérgicas e não alérgicas, respectivamente, o que argumenta contra um papel importante da alergia nas anormalidades da TC sinusal [27]. Em resumo, os estudos disponíveis que avaliam a importância da doença alérgica na RSC em crianças não elucidam claramente a interação das duas doenças. Eles sofrem de muitas armadilhas em potencial: 1) populações tendenciosas, pois muitos dos estudos são de clínicas de ginecologia e otorrinolaringologia com maior probabilidade de atender pacientes com rinite alérgica, 2) falta de confirmação objetiva do diagnóstico de RSC, 3) falta a diferenciação entre atopia (teste cutâneo positivo) e rinite alérgica clínica relevante (testes cutâneos positivos e sintomas clínicos correlatos relevantes). Apesar dessas limitações, o teste de alergia deve ser considerado na criança mais velha com RSC.

De acordo com os estudos acima, os pacientes com RSC têm maior probabilidade de apresentar RA e/ou asma. No entanto, pesquisas sobre a prevalência de RSC na população com ou sem RA são necessárias para apoiar essa correlação.

7.1.2.4 Asma

Tanto a RSC quanto a asma são doenças inflamatórias das vias aéreas. Foi levantada a hipótese de que a rinossinusite afeta a asma brônquica em todas as faixas etárias como parte da teoria das vias aéreas unificadas (28). Em sua revisão dos dados da Boston Children, sobre doenças coexistentes, Sedaghat e colegas relataram que 18,1% das 4044 crianças com RSC apresentavam asma concomitante [23]. Como mencionado acima, havia uma maior chance de asma se a criança também tivesse rinite alérgica. Anfuso e colegas avaliaram a expressão de citocinas em tecidos sinusais de crianças com RSC e controles normais e descobriram que crianças com RSC e asma apresentavam níveis sinusais significativamente mais altos de múltiplas citocinas inflamatórias, apoiando a contribuição da doença das vias aéreas superiores para diminuir a inflamação das vias aéreas em pacientes com RSC [29]. Estudos mais antigos e não

Tabela 7.1.1. Adenoidectomia para RSC Pediátrica.

Autor	Tipo de estudo	Intervenção	Desfechos medidos	Resultados
Vandenberg 1997[140]	Série de casos retrospectiva, n=48	Adenoidectomia ou adenoamigdalectomia	Sintomas	Resolução de sintomas completa ou quase completa em 58% dos pacientes
Brietzke 2008[33]	Revisão sistemática da literatura. Tamanho amostral médio = 46 (variação 10-121)	Adenoidectomia (8 estudos adequados para revisão sistemática)	Proporção de pacientes com melhora após cirurgia	69% dos pacientes tiveram melhora após cirurgia
Ramadan 2007[142]	Revisão retrospectiva de dados coletados prospectivamente, n=121	Adenoidectomia; 55 pacientes submetidos a CENS após adenoidectomia e tiveram os dados avaliados.	Falha da adenoidectomia, Fatores que contribuíram para falha precoce	61/121 (50%) criaças falharam na adenoidectomia. Asma e idade <7 anos foram fatores preditores para falha precoce e CENS mais rápida
Ramadan 2014[169]	Revisão retrospectiva de 10 anos, n=233	Adenoidectomia precedida de CT	Sucesso da adenoidectomia baseado no escore da CT	Taxa de sucesso = 43% no grupo de RSC (escore da CT ≥5), 65% no grupo de adenoidite crônica (escore da CT <5)
Bettadahalli 2017[143]	Prospectivo, n=60	Adenoidectomia	Sintomas sinusais e escores de qualidade de vida 6 meses após a intervenção	88% das crianças tiveram uma melhora significativa nas medidas de resultados
Ramadan 2008[144]	Revisão retrospectiva de dados coletados prospectivamente, n=60	Adenoidectomia ou adenoidectomia com lavagem do seio maxilar	Melhora dos sintomas aos 12 meses	88% dos pacientes com adenoidectomia e lavagem sinusal apresentaram melhora, 61% da adenoidectomia mostrou melhora

CT, tomografia computadorizada; ESS, cirurgia endoscópica sinusal.

controlados demonstraram que a intervenção farmacológica ou cirúrgica para RSC resultou na interrupção dos medicamentos para asma em 80% de uma coorte de 48 crianças [30]. Além disso, a asma se repetiu quando a rinossinusite exacerbou posteriormente. Esses e outros estudos apóiam o conceito de que o controle clínico da RSC pode ser importante na otimização do controle da asma de difícil tratamento. No entanto, as limitações da maioria dos estudos disponíveis incluem a falta de bons controles ou randomização para diferentes modalidades de tratamento; portanto, a relação entre RSC e asma em crianças permanece amplamente descritiva

Observamos uma forte correlação entre asma e RSC. Mais pesquisas são necessárias para elucidar a natureza dos eventos fisiopatológicos subjacentes a essa observação.

7.1.2.5 Adenoides

Revisões recentes da literatura têm apoiado a hipótese de que as adenoides têm um impacto significativo no desenvolvimento da RSC em crianças mais jovens (31, 32) (Tabela 7.1.1.). Evidências de apoio da importância das adenoides são dados que mostram melhora na RSC em crianças após adenoidectomia que serão discutidos na parte do manejo cirúrgico deste capítulo (33). Além da melhora dos sintomas da RSC após adenoidectomia em uma série de 35 crianças, um estudo mostrou um melhor transporte mucociliar nessas crianças após a cirurgia (34). Apesar disso, nenhum estudo demonstrou correlação entre o tamanho da almofada adenoide e a presença de sintomas sinonasais na RSC pediátrica, nem ao analisar o tamanho da adenoide por radiografia (35), volume (36) ou peso de o tecido removido na cirurgia (37). Esses achados sugerem que as adenoides podem contribuir para o desenvolvimento da RSC não apenas por obstrução mecânica, mas também servindo como reservatório bacteriano. Para sustentar essa hipótese, um estudo realizado por Coticchia e colaboradores observou que a área de superfície das adenoides cobertas por biofilme era de 94,9% nos pacientes com RSC em comparação com 1,9% nos pacientes com apneia obstrutiva do sono sem RSC (38). Shin e seus colegas examinaram o tamanho da adenoide e a bacteriologia em 410 crianças menores de 14 anos que foram submetidas a uma adenoidectomia devido à hipertrofia da adenoide (35). Patógenos respiratórios superiores comuns (*Haemophilus influenza*e, Streptococcus pneumoniae e Streptococcus pyogenes) foram isolados de 79,3% das adenoides, e a taxa de isolamento bacteriano das adenoides foi correlacionada com a severidade da doença sinusal nas radiografias de Water, apoiando novamente a hipótese do reservatório bacteriano. Portanto, as evidências disponíveis sugerem que a função das adenoides como reservatório bacteriano é mais importante que seu tamanho na fisiopatologia da RSC pediátrica. Há também algumas evidências mais antigas que apoiam a contribuição das adenoides como órgão imunológico em crianças com RSC. Um estudo mostrou uma expressão significativamente menor de IgA nas adenoides de crianças com RSC em comparação àquelas com adenoides obstrutivas (39). Este estudo não pôde elucidar, no entanto, se isso era primário ou secundário à infecção crônica, pois o desenho era transversal. Shin e colegas mostraram níveis mais elevados de citocinas de remodelação de tecidos em adenoides obtidos de pacientes com RSC em comparação com tecidos obtidos de pacientes sem RSC, sugerindo uma relação entre os adenoides e os seios nas crianças com RSC (40). Em resumo, as adenoides parecem importantes na fisiopatologia da RSC em crianças. De fato, a primeira linha de tratamento cirúrgico da RSC em crianças pequenas é uma adenoidectomia e os dados que sustentam a eficácia serão discutidos na seção de tratamento.

7.1.2.6 Doença do refluxo gastroesofágico

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) pode estar relacionada a RSC em alguns pacientes pediátricos; no entanto, sua associação com a doença respiratória e sua incidência permanecem duvidosas. Os dados são conflitantes e escassos. Pensa-se que o refluxo do ácido gástrico na faringe e nasofaringe cause inflamação do óstio sinusal, comprometimento da depuração mucociliar e, consequentemente, rinossinusite.

A DRGE foi relatada em taxas mais altas em pacientes pediátricos com sintomas de rinofaringite do que em um grupo controle [41]. Em um grande estudo caso-controle que incluiu 1980 crianças de dois a 18 anos com DRGE e 7920 controles, o diagnóstico de rinossinusite foi significativamente mais provável nas crianças com DRGE (4,19%) em comparação com o grupo controle (1,35%) [42]. Um estudo prospectivo de Phipps e colegas em 30 pacientes pediátricos com RSC avaliados com uma sonda de pH de 24 horas mostrou que 63% das crianças com RSC apresentavam refluxo gastroesofágico [43]. Este estudo também mostrou que 79% das crianças com RSC apresentaram melhora nos sintomas de rinossinusite após tratamento médico para DRGE. Resultados semelhantes foram relatados em um estudo retrospectivo, mostrando que a taxa de cirurgia poderia ser reduzida em 89% em crianças com RSC grave tratadas com um inibidor da bomba de prótons para DRGE [44]. Em 2014, Nation e colegas realizaram uma revisão retrospectiva de 63 crianças, com idades entre seis meses e 10 anos, com rinorreia, congestão nasal e tosse crônica [45]. Os pacientes foram submetidos a culturas maxilares, adenoidectomia e biópsia distal do esôfago. As crianças com biópsia esofágica mostrando esofagite foram classificadas como positivas para doença do refluxo gastroesofágico, e os cotonetes antrais superiores mostrando uma alta densidade de bactérias foram classificados como positivos para rinossinusite crônica. Crianças menores de seis meses a cinco anos tendem a ter rinossinusite crônica ou doença do refluxo gastroesofágico, enquanto crianças mais velhas, de seis a 10 anos, tendem a ter uma etiologia mais complicada da RSC e da DRGE. Em todos esses pacientes, a DRGE desempenhou um papel importante em muitos desses pacientes, pois mais de 40% tiveram biópsias gastresofágicas positivas. Outro agente causador potencial que foi investigado para adenoidite e/ou RSC é o Helicobacter pylori. Cedeno e colegas procuraram detectar a presença de H. pylori no tecido adenoide ou seios maxilares em pacientes com RSC [46].

Em resumo, existem algumas evidências para apoiar um papel potencial da DRGE na RSC em crianças. No entanto, os estudos sofrem de limitações significativas, incluindo desenho retrospectivo, falta de grupo placebo nos estudos de tratamento e fraca caracterização da presença e extensão da RSC. Portanto, atualmente, o tratamento de rotina para DRGE não é justificado em crianças com RSC. De fato, essa conclusão é apoiada pela declaração de consenso sobre rinossinusite pediátrica publicada pela American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surg [47].

A relação entre DRGE e RSC parece ser forte em crianças. No entanto, a evidência é fraca e não suporta o tratamento rotineiro da DRGE em crianças com RSC.

7.1.2.7 Imaturidade ou deficiência do sistema imunológico pediátrico

Estudos em crianças com rinossinusite recorrente ou RSC demonstraram uma porcentagem variável de disfunção imunológica, incluindo uma diminuição nos níveis de imunoglobulinas A G e subclasses, com uma fraca resposta à vacina pneumocócica e baixos níveis de imunoglobulina em resposta às vacinas normais. Shapiro et al. avaliaram a competência imunológica em 61 crianças com RSC encaminhadas para avaliação de alergia [48]. Aproximadamente 50% das crianças apresentavam evidências de alergias ambientais e pelo menos 23 dos 61 pacientes com rinossinusite refratária apresentavam comprometimento da imunidade humoral manifestada por baixos níveis de imunoglobulina ou hiporesponsividade à vacina. Esta é claramente uma taxa muito mais alta do que nos adultos. Hidalgo e colegas relatam que 6% das 78 crianças com RSC falharam em montar uma resposta imune à vacina pneumocócica [49]. Em 27 crianças com rinossinusite crônica ou recorrente, Costa Carvalho e colegas detectaram um paciente com deficiência de IgA e IgG2 e outro com Deficiência de IgG3 [50]. Oito e12 de 27 pacientes tinham níveis de IgG2 e IgG3 no soro abaixo de 2,5 th percentil, respectivamente, e nenhuma paciente teve uma resposta anormal à vacinação. Em um grande estudo de 307 indivíduos com rinossinusite refratária (261 adultos e 46 crianças), Vanlerberghe et al. foun evidência laboratorial d de imunodeficiência humoral, incluindo deficiência de IgA ou IgG subclasses deficiências, em 21,8% dos casos com nenhuma diferença na prevalência entre crianças e adultos [51]. Baek e colegas avaliaram 16 crianças com doença recorrente ou RSC e descobriram que 50% apresentavam defeitos na imunidade humoral, incluindo baixa capacidade de resposta a uma vacina pneumocócica [52]. No estudo de Sedaghat et al., mencionado acima, 496 (12,3%) das 4044 crianças diagnosticadas com RSC tiveram um diagnóstico consistente com um distúrbio imunológico [23].

Por outro lado, em 2006, Bernatowska et al. avaliaram a incidência de RSC em 425 crianças com diferentes tipos de deficiência humoral primária [53]. A RSC foi observada com maior frequência no grupo de pacientes com agammaglobulinemia (85,96%) e com menor frequência nos pacientes com disgammaglobulinemia (81,81%) e outras deficiências de anticorpos (72,72%). Em relação à reposição de imunoglobulina, um estudo piloto em seis crianças com RSC refratárias ao tratamento médico tratadas com imunoglobulina intravenosa (IVIG) por um ano constatou uma diminuição na ingestão de antibióticos, episódios de rinossinusite e uma melhora nos estudos de imagem sinusal [54].

Claramente, os relatos de imunodeficiência humoral em crianças com rinossinusite recorrente ou crônica variam amplamente. Provavelmente, isso é influenciado pelos tipos de populações estudadas, medidas da função imunológica e precisão no diagnóstico de rinossinusite. Portanto, parece prudente avaliar a função imunológica da criança com rinossinusite crônica / recorrente com uma quantidade de imunoglobulina e títulos de tétano e difteria, além de títulos de pneumococos. Se as respostas forem anormais, um conjunto repetido de títulos após a vacinação pneumocócica é apropriado e se a resposta não for adequada, o encaminhamento a um alergista / imunologista é necessário.

Crianças com RSC refratárias ao tratamento médico apropriado devem ser avaliadas quanto à deficiência imunológica humoral.

7.1.2.8 Fibrose cística (FC) (ver também capítulo 8.4.)

A FC é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene FCTR que leva à formação de secreções viscosas espessas, favorecendo infecções no trato respiratório. É diagnosticada por níveis anormalmente elevados de cloreto de suor ou por testes genéticos. Como o teste de cloreto no suor não é 100% específico, o diagnóstico de FC baseia-se na presença de uma ou mais características clínicas da FC, além de evidências de uma anormalidade no gene ou proteína FCTR. P. aeruginosa e S. aureus são os microrganismos mais frequentemente cultivados quando a infecção afeta os seios [55]. É o distúrbio mais comum encontrado em crianças com RSCcPN. De fato, a prevalência de RSC na população com FC é quase 100% [55-57]. Apesar da triagem neonatal, os otorrinolaringologistas continuam recebendo crianças sem diagnóstico confirmado de

Pontos chave | Novidades em relação ao EPOS 2012

1. A prevalência de RSC em pacientes pediátricos demonstrou estar entre 2,1 e 4%.
2. Crianças de 10 a 15 anos são mais afetadas pela RSC. Ao comparar a frequência da doença com a de outras condições comuns, a RSC foi mais prevalente que a ARS em todas as faixas etárias e mais numerosa que a otite média no grupo entre 15 e 20 anos (0,9%).
3. O tabagismo passivo e ativo está associado a rinite crônica e rinossinusite em crianças.
4. Uma relação causal clara e definitiva entre RA e RSC não pode ser estabelecida, especialmente em crianças.
5. A adenóide pode atuar como um reservatório para bactérias patogênicas, e não como uma fonte de obstrução.
6. A relação entre DRGE e RSC em crianças é controversa.
7. As imunodeficiências mais comuns relacionadas à RSC refratária em crianças são a deficiência de imunoglobulina (incluindo subclasses de IgG) e a fraca resposta às vacinas.
8. Os médicos que tratam crianças com pólipos nasais e sinusite devem ter um alto índice de suspeita de FC, particularmente no contexto de baixo ganho de peso, doenças respiratórias e anormalidades gastrointestinais.

FC. Em crianças com pólipos e sinusite, os médicos devem ter um alto índice de suspeita de FC, principalmente no contexto de baixo ganho de peso, doença respiratória e anormalidades gastrointestinais. O achado de expansão dos seios paranasais (pseudomucocele dos seios maxilares) e hipodesenvolvimento dos seios frontais e esfenoidais, sem evidência de erosão óssea na tomografia computadorizada, são fortes indicadores radiográficos da FC [58-60]. Wentzel et al. avaliaram um grupo de 50 pacientes consecutivos com FC com idade entre 2 e 12 anos que se apresentaram em uma prática de rinologia [60]. A escala visual analógica de qualidade de vida apresentou forte correlação negativa com os escores do SN-5. Além disso, uma pior QoL específica do seio, medida pelo escore SN-5, foi associada com maior incidência no diagnóstico de rinossinusite, prescrição de antibióticos e dias perdidos nas atividades escolares ou recreativas devido a sintomas sinonasais. Os autores concluíram que o SN-5 era um método rápido e qualitativo para monitorar a RSC nessa população de pacientes. Chan et al. avaliaram um grupo de 102 pacientes pediátricos com FC com faixa etária de 2 a 20 (média de 12,9) anos por meio de um questionário de triagem para o diagnóstico de RSC e SN-5 durante uma visita clínica de rotina [61]. Dos 102 participantes, 47 completaram as pesquisas. Dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados, 11-38% da população de pacientes apresentava RSC. O domínio médio e as pontuações gerais da escala visual-analógica no SN-5 foram consistentes com um efeito mínimo na QoL. Os autores concluíram que havia uma alta prevalência de RSC sintomática nessa população de pacientes, mas com baixo impacto na qualidade de vida.

Nos casos de pólipos nasais em pacientes pediátricos, investigações para FC devem ser realizadas. O teste do cloreto de suor continua sendo importante para confirmar a doença, embora a triagem neonatal tenha diminuído significativamente a idade do diagnóstico dessa doença.

7.1.2.9 Discinesia ciliar primária (consulte também o capítulo 8.5.)

A DCP é um distúrbio autossômico recessivo raro, com incidência estimada de um em 15.000 a 20.000 nascimentos. Consiste em defeitos no espancamento ciliar, resultando em diminuição da depuração mucociliar [62]. Está associado a infecções freqüentes do seio e do ouvido, situs inversus totalis (em 50% dos pacientes), heterotaxia ou situs ambíguo (em 12% dos pacientes) e infertilidade (em 50% dos pacientes do sexo masculino) [63, 64]. Os sintomas da RSC em crianças com distúrbios mucociliares complexos, como a DCP, podem ser debilitantes e resultar em comprometimento respiratório com diminuição da função pulmonar. Secreções nasais purulentas, normalmente transportadas por gravidade ou fluxo aéreo devido à diminuição da depuração ciliar, são observadas em crianças com DCP durante infecções ativas dos seios paranasais [65]. De fato, em uma série de 84 pacientes com DCP da Austrália, tosse recorrente e rinossinusite foram os sintomas mais comuns que ocorreram em 71% e 81% das crianças, respectivamente [66]. Os testes de triagem para DCP incluem óxido nítrico nasal (níveis mais baixos que os controles) (consulte 9.5.3.3) e testes in vivo, como o teste da sacarina, que documenta os tempos de trânsito mucociliar mais lentos. O diagnóstico específico requer o exame dos cílios por microscopia eletrônica de luz e transmissão, normalmente disponível apenas em centros especializados [67]. A anormalidade estrutural mais comumente descrita envolve a falta de braços externos de dineína ou uma falta combinada de braços internos e externos de dineína. Além disso, testes genéticos em centros especializados estão agora disponíveis para cerca de 20 genes diferentes subjacentes à fisiopatologia da DCP (ver 9.5.3.2). A síndrome de Kartagener, uma tríade de rinossinusite, bronquite crônica com bronquiectasia e situs inversus, ocorre em aproximadamente 50% dos pacientes com DCP [63,65,68].

O manejo da RSC em crianças com DCP é desafiador devido à rara incidência de DCP e à escassez de literatura primária de alta qualidade. O controle dos sintomas da RSC é especialmente importante nessas crianças para manter uma qualidade de vida e função pulmonar adequadas. Dada a rara prevalência de DCP e a evidência insuficiente sobre a eficácia do tratamento para RSC, Mener et al. apoiar o desenvolvimento futuro de um banco de dados internacional e multicêntrico para coleta prospectiva de dados [63]. Esse banco de dados deve incluir o diagnóstico, o tratamento e os resultados da RSC para crianças com DCP e incentivar a implementação de medidas de resultados validadas e padronizadas nessas crianças.

Deve-se suspeitar de DCP em crianças com RSC refratária e doenças pulmonares, principalmente naquelas com bronquiectasia concomitante, situs inversus totalis ou anormalidades nos espermatozoides.

7.2 Fisiopatologia

7.2.1 Genética

As informações disponíveis sobre a genética da RSC em crianças são muito limitadas e os estudos sofrem algumas limitações, mas mostram algumas tendências interessantes que merecem uma investigação mais aprofundada. Orb e colegas exploraram o risco familiar de RSC em crianças ao minerar o banco de dados populacional de Utah, que consiste em registros de dados computadorizados para mais de 7,3 milhões de pessoas [69]. Eles identificaram 496 crianças com RSC da seguinte forma: 12 anos ou menos, com um diagnóstico ICD-9 de índice de RSC aparecendo no prontuário entre 1996 e 2011 e um código de procedimento associado relacionado à RSC (endoscopia nasal, adenoidectomia e/ou sinusite) cirurgia). Os autores selecionaram aleatoriamente 4959 controles etnicamente pareados sem histórico de RSC na população de Utah e pareados individualmente 10: 1 em sexo e ano de nascimento para os correspondentes casos pediátricos de RSC. Os irmãos de pacientes com RSC demonstraram um risco 57,5 por cento maior de ter RSC pediátrica em comparação aos controles. Os primos em primeiro grau tiveram um aumento de 9,0 vezes no risco e os primos em segundo grau com um aumento de 2,9 % no risco de RSC pediátrica, todas associações significativas. Pais, parentes de primeiro e segundo grau e primos de primeiro grau de casos pediátricos demonstraram riscos aumentados significativos de ter RSC de início adulto. Embora esses resultados sugiram um risco familiar significativo associado à RSC, o estudo é limitado pela precisão do diagnóstico da RSC, pois se baseia na revisão de códigos de diagnóstico sem confirmação por evidência clínica da doença. Purkey e colegas estudaram uma amostra de controle de caso de 828 crianças (idade média de 11,9 anos) com RSC e 5.083 controles saudáveis do Children's Hospital of Philadelphia [70]. Os pacientes

do índice tinham histórico de RSC diagnosticada por um otorrinolaringologista pediátrico usando critérios de sintomas, endoscopia flexível e evidência de CT em quase metade dos casos. Crianças com fibrose cística foram excluídas. A genotipagem de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) dos genes dos canais de potássio foi realizada e mostrou que o locus que produzia o sinal mais forte estava no gene KCNMA1 em crianças caucásicas com RSC (p = 0,022). Havia evidências limítrofes de associação no gene KCNQ5 com RSC em crianças afro-americanas. Este relatório sugere uma associação genética entre a fisiologia epitelial do canal de potássio e o desenvolvimento de RSC em crianças.

Em um estudo anterior em 58 crianças caucasianas com RSC (diagnosticado por sintomas persistentes e evidência objetiva da doença) e sem fibrose cística conhecida, 12,1% foram portadores de mutações heterozigotas no gene do regulador transmembranar da fibrose cística (FCTR), maior que o taxa esperada de 3-4% no mesmo grupo étnico [71]. Esses resultados sugerem uma predisposição para a RSC em crianças portadoras de mutações no FCTR. Sedaghat e colegas investigaram a presença de mutações nos genes que codificam as conexinas, que mantêm a integridade epitelial por meio de junções de gap, em pacientes com rinossinusite aguda crônica e recorrente diagnosticada pela persistência dos sintomas e evidência objetiva da doença por endoscopia nasal ou tomografia computadorizada [72]. Dos oito pacientes pediátricos (idade entre seis e 16 anos), apenas uma criança teve uma mutação na conexina 32 e dos 11 pacientes adultos, uma teve uma mutação na conexina 43. Um estudo anterior do mesmo grupo não mostrou mutações nas conexinas 26 e 30 no mesmo grupo de pacientes [73]. Embora esses resultados sugiram que mutações na família de genes da conexina podem não ser importantes na fisiopatologia da RSC, o número de observações é muito pequeno para tirar conclusões definitivas.

Em resumo, é provável que a fisiopatologia da RSC pediátrica envolva influências genéticas e ambientais. De fato, estudos com gêmeos monozigóticos não mostraram que os dois irmãos sempre desenvolvem pólipos, indicando que os fatores ambientais têm a mesma probabilidade genética de influenciar a ocorrência de pólipos nasais [74, 75].

Com base nas pesquisas existentes, é provável que a fisiopatologia da RSC pediátrica envolva influências genéticas e ambientais.

Pontos chave | Novidades em relação ao EPOS 2012

1. Um grande estudo de banco de dados sugere um risco familiar significativo associado à RSC pediátrica.
2. Estudos sobre mutações genéticas na RSC pediátrica mostram alguns resultados preliminares promissores.

7.2.2 Mecanismos inflamatórios

7.2.2.1 Estudos de tecido sinusal e adenoide

Os primeiros estudos sobre a resposta celular na RSC pediátrica em crianças mais velhas indicam que eosinófilos e linfócitos CD4 positivos desempenham um papel significativo na inflamação dos tecidos [76, 77]. Em estudos semelhantes posteriores realizados em crianças mais novas, Chan e colegas [78] mostraram que a mucosa do seio maxilar pediátrico apresentava mais neutrófilos e significativamente mais linfócitos que a mucosa adulta, mas apresentava menos eosinófilos e principais células positivas para proteínas básicas, com menos ruptura epitelial e menos espessamento da membrana basal. Esses autores também mostraram um maior número de células CD8 positivas, neutrófilos, macrófagos, linfócitos B e células plasmáticas em crianças menores com RSC em comparação com adultos [79]. Em outro estudo comparativo de tecidos sinusais entre adultos e crianças, o tecido pediátrico apresentava eosinófilos escassos e abundante fibrose da lâmina própria [80]. As diferenças na predominância de eosinófilos versus neutrófilos nas amostras estudadas acima provavelmente se relacionam à faixa etária das crianças estudadas (predominância de eosinófilos nas crianças mais velhas e predominância de neutrófilos nas crianças mais jovens). Em estudos mais recentes, Wu e colegas investigaram a expressão gênica inflamatória em tecidos obtidos dos seios das crianças com RSC e controles normais [81]. Usando análises de microarrays e validação pelos níveis de expressão de mRNAs de genes por PCR em tempo real, eles mostraram que cinco produtos de genes de resposta inflamatória / imune estavam significativamente aumentados em tecidos de RSC em comparação com o controle contínuo. Dois dos produtos foram as citocinas CXCL5 (quimioatraente de neutrófilos) e CXCL13 (quimioatraente de linfócitos B), contribuintes para a resposta imune adaptativa. Os outros três eram amiloide sérico A1 / A2 (SAA1 / SAA2), membro inibidor da serpina peptidase 4 (SERPINB4) e β-defensina 1 (DEFB1). Estes últimos são proteínas envolvidas no sistema imunológico inato. Em um estudo de acompanhamento, os pesquisadores avaliaram a distribuição tecidual e a localização celular desses marcadores inflamatórios usando coloração imuno-histoquímica e imunofluorescência [82]. Eles mostraram que todos os cinco mediadores eram expressos fortemente nas glândulas submucosas e nas células ciliadas e basais dentro do epitélio. Além disso, o CXCL13 foi expresso em macrófagos, células T e B, mas não em neutrófilos e o CXCL5 foi detectado apenas em células T.

Anfuso e colegas avaliaram a expressão de citocinas nos tecidos sinusal e adenoide de crianças com RSC e controles normais e encontraram citocinas mais abundantes nos tecidos das crianças com RSC em comparação com os controles que sustentam a inflamação em curso no grupo da doença (29). É importante ressaltar que, em comparação com crianças com RSC e sem asma, as crianças com RSC e asma apresentaram níveis sinusais significativamente mais altos de fator de necrose tumoral-α e níveis adenoides de fator de crescimento epidérmico, eotaxina, fator de crescimento 2 de fibroblastos, oncogene relacionado ao crescimento e derivados de plaquetas fator de crescimento-AA. Isso apoia a contribuição da doença das vias aéreas superiores para diminuir a inflamação das vias aéreas em pacientes com RSC. Shin e colegas avaliaram marcadores inflamatórios em homogenatos adenoides de crianças com e sem RSC submetidos a adenoidectomia (40). As adenoides de crianças com RSC apresentaram níveis significativamente mais altos do receptor de interleucina-2 solúvel no marcador de ativação de células T (sIL-2R), bem como os níveis de citocinas associadas à remodelação

tecidual, como o fator de crescimento transformador β-1 (TGFβ -1), metaloproteinases da matriz (MMP) 2 e 9 e inibidor tecidual da metaloproteinase (TIMP-1). Enquanto não houve diferença entre os dois grupos nos níveis do marcador de ativação dos eosinófilos, proteína catiônica eosinofílica (ECP), seus níveis foram significativamente mais altos nos pacientes com RSC grave em comparação com aqueles com doença leve e moderada.

7.2.2.2 Lavagem nasal

Passariello e colaboradores avaliaram os níveis da citocina (TNF--α), o peptídeo antimicrobiano humano β-defensina 2 e a calprotectina liberada por neutrófilos em lavagens nasais de crianças (idade média de 3,4 anos) com RSC e controle saudável (83). Isso foi feito no contexto de um estudo que avaliou o benefício da crenoterapia (água termal de cloreto de sódio e cloreto de sódio com diferentes componentes minerais por aerossol nasal administrado por 15 minutos diários) na RSC infantil. Eles mostram níveis significativamente mais altos de todas essas substâncias inflamatórias na lavagem de pacientes com RSC em comparação com os indivíduos controle.

7.2.2.3 Sérum

Shin e colegas realizaram testes de alergia e obtiveram contagem sérica de eosinófilos e níveis séricos de ECP e IgE em um grupo de crianças com RSC tratadas com antibióticos e controles [84]. Eles dividiram ainda o grupo RSC em respondedores e não respondedores a um curso prolongado de antibióticos. A prevalência de atopia e um histórico familiar de doenças alérgicas foram significativamente maiores no grupo não respondedor do que nos grupos de resposta e controle. Contagens séricas adicionais de eosinófilos e níveis de ECP e IgE total foram significativamente mais altos no grupo que não respondeu do que nos grupos que responderam e controle. Esses dados sugerem que a inflamação eosinofílica no contexto de alergia foi um fator importante em crianças com RSC que não respondem a antibióticos.

Embora estejam surgindo mais evidências para apoiar a regulação positiva de marcadores inflamatórios nos tecidos dos seios paranasais e lavagens nasais de crianças com RSC, os dados são relativamente limitados e heterogêneos e ainda não se prestam à endotipagem.

7.2.2.4 Muco

A produção de muco é um componente importante do quadro clínico em crianças com RSC. Muitas glicoproteínas da mucina foram identificadas e as mais frequentemente estudadas são as mucinas secretoras MUC5AC e MUC5B. Nas vias aéreas inferiores saudáveis, o MUC5AC é tipicamente expresso nas células caliciformes, enquanto o MUC5B é restrito às glândulas submucosas [85]. Na RSC pediátrica, a hiperplasia glandular submucosa é o fenótipo característico e MUC5B é a mucina glandular predominante [86]. Saieg e colegas coletaram secreções de pacientes com RSC e controles normais [87]. Muitas glicoproteínas de mucina foram identificadas, mas a abundância relativa de MUC5B foi significativamente maior em pacientes com RSC, sugerindo um paralelo entre a produção de glicoproteínas nos tecidos e secreção. Em resumo, vários estudos sugerem a regulação positiva de diferentes substâncias inflamatórias importantes na imunidade adaptativa e inata, bem como na remodelação de tecidos nos tecidos sinusais, adenóides, lavagem nasal, muco e soro em crianças com RSC. Embora as evidências ainda sejam escassas, esses estudos sugerem um papel dos mecanismos inflamatórios na RSC pediátrica. Embora muitos dos marcadores sejam paralelos aos observados em adultos, os dados são muito heterogêneos e ainda não se prestam à endotipagem.

Pontos chave | Novidades em relação ao EPOS 2012

1. Evidência da presença de marcadores de imunidade adaptativa e inata em tecidos do seio paranasal e lavagens nasais obtidos de crianças com RSC.
2. Citocinas inflamatórias estão presentes nos tecidos sinusais de crianças com RSC e são mais abundantes quando há asma concomitante.
3. Hiperplasia glandular submucosa é o fenótipo característico na RSC pediátrica e MUC5B é a mucina glandular predominante.

7.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

7.3.1 Rinite alérgica e não alérgica

De um modo geral, a diferenciação entre rinite alérgica (RA), rinite não alérgica (RNA) e RSC pode ser desafiadora, embora em adultos, uma análise cuidadosa da história, testes endoscópicos e alérgicos nacionais geralmente sejam suficientes para fazer uma distinção (consulte o capítulo 5.3. 1) Nas crianças, no entanto, essa distinção pode ser mais complicada. Assim como na RSC, tanto a RA como a RNA podem apresentar rinorreia e obstrução nasal. Além disso, pacientes com RA podem mostrar opacificação sinusal aumentada na imagem [88], embora isso não tenha sido estudado especificamente para crianças. Para complicar ainda mais, a RSC e a RA frequentemente coincidem, com a incidência de RA já atingindo uma prevalência de até 40% [89].

O papel da RNA em crianças é menos bem estudado [90]. É improvável que a maioria dos subtipos de RNA esteja presente em crianças (jovens), como rinite induzida por medicamentos, rinite ocupacional, rinite hormonal ou rinite senil, deixando a rinite idiopática como o principal diagnóstico de RNA em crianças. Vários estudos investigaram a prevalência de RNA na população pediátrica. Na Europa, grandes estudos indicam uma prevalência variando entre 6,3% (Suécia, oito anos), 8,1% (Suécia, quatro anos) e 9,6% (Bélgica, 15 anos ou mais) (91, 92). Em um estudo americano de 619 crianças com asma, a prevalência de NAR foi de 11,3% (93). Um estudo de Cingapura com 6600 crianças encontrou uma prevalência de 24,9% (idade média: 7,8 anos), diminuindo para 10-15% em crianças mais velhas [94]. Um estudo chinês, incluindo 56 crianças com menos de 15 anos de idade, relata uma prevalência de 34%. Na faixa etária entre 15 e 30 anos, a prevalência de RNA ainda era de 20% [95]. Em conjunto, a prevalência de RNA na população pediátrica está entre 6,3-34%, com diferenças regionais consideráveis.

Tabela 7.3.1. Diferenciando RSC, RA e RNA.

	CRS	AR	NAR
Queixas	Obstrução nasal Rinorreia Tosse Dor ou pressão na face	Prurido nasal Espirros Obstrução nasal Rinorreia Variação sazonal	Prurido nasal Espirros Obstrução nasal Rinorreia Gatilhos específicos (fumaça, névoa, frio, ar seco etc.)
Endoscopia Nasal	Patologia relevante no meato médio (secreções espessas, pus, pólipos, edema etc.)	Envolvimento generalizado das mucosas, rinorreia aquosa, hiperreatividade nasal à endoscopia	Envolvimento generalizado das mucosas, rinorreia aquosa, hiperreatividade nasal à endoscopia
Prick test cutâneo ou IgE sérico específico	Negativo ou não clinicamente relevante para aeroalérgenos[#]. Positivo se RA coincidir	Positivo para aeroalérgenos[#]	Negativo ou não clinicamente relevante para aeroalérgenos[#]
Imagem (TC* ou MRI)	Opacificação de seios (se desenvolvido)	Idealmente: nenhum, no entanto, opacificação pode estar presente	Idealmente: nenhum, no entanto, opacificação pode estar presente

TC, tomografia computadorizada; RNM, ressonância nuclear magnética; * o uso rotineiro de TCs em crianças não é recomendado devido à exposição à radiação; [#]somente clinicamente relevante quando as queixas são concordantes.

Em crianças (muito) jovens, pode-se discutir se o grupo está com queixas, mas nenhuma sensibilização alérgica representa pacientes 'verdadeiros' da RNA. Possivelmente, aqueles que sofrem de hipertrofia adenoide, RSC ou outra doença sinonasal são erroneamente incluídos, aumentando assim os números. Portanto, uma estimativa segura da prevalência de RNA na população pediátrica estaria entre 10 e 15%. Esses números são pelo menos iguais à prevalência de RSC pediátrica, tornando a RNA um importante diagnóstico diferencial.

Para determinar o diagnóstico correto, deve-se usar uma história completa, exame físico e várias ferramentas de diagnóstico (Tabela 7.3.1.). Atenção adicional deve ser dada ao ambiente da criança, como presença de tabagismo dos pais, animais de estimação etc.

7.3.1.1 Hipertrofia adenoide/adenoidite

A hipertrofia adenoide/adenoidite e a RSC podem ser difíceis de distinguir, especialmente nos mais jovens (96). Isso foi descrito detalhadamente no capítulo 7.1 e será mencionado na seção de tratamento (7.4).

7.3.2 Tosse crônica

Ao contrário da RSC adulta, a RSC pediátrica pode incluir tosse crônica (em vez de perda de olfato). Os diagnósticos diferenciais importantes a serem considerados aqui são: hipertrofia adenoide / adenoidite, asma ou doença do refluxo gastroesofágico. Estes são todos abordados no capítulo 7.1.

7.3.3 Distúrbios olfativos

Em geral, a perda do olfato pode ser um sinal importante da RSC. No entanto, para a população pediátrica, essa afirmação não se aplica de forma consistente. As crianças (ou seus cuidadores) quase nunca se queixam de disfunção olfativa, o próprio motivo pelo qual a "perda do olfato" foi substituída pela "tosse" no construto diagnóstico da RSC pediátrica [96]. De fato, em uma grande coorte de participantes saudáveis autodeclarados, até 3,4% foram considerados anosmáticos (e inconscientes). I n na faixa etária entre 5-10 anos, o número era tão elevado como 7%; e no grupo de 11 a 20 anos ainda era de 1,4% [97].

A extensão real do comprometimento olfativo relacionado à RSC em crianças ainda não é conhecida, no entanto, estima-se que a causa mais frequente de distúrbios olfativos em crianças também esteja relacionada à RSC [98]. Essa falta de dados se deve em grande parte à imprecisão das ferramentas de teste disponíveis para detectar problemas de olfação, especialmente em crianças pequenas, e ao fato de que os sintomas olfativos atingem o nível de consciência social somente após a criança atingir uma certa idade. Este último é observado atualmente em anosmias congênitas considerando que tanto o paciente e seu ambiente se tornam conscientes da ausência de olfato apenas no final da infância em média [99]. A maneira como a maioria dos testes clínicos de identificação olfativa funciona provavelmente não é adequada e não é confiável para crianças com menos de 6 anos de idade (consulte o capítulo 7.3.5.5).

Disfunção olfativa adquirida devido a outras doenças

A RSC é rara em crianças (98, 100). Distúrbios primários, como anosmia congênita isolada ou formas sindrômicas, como a síndrome de Kallmann, são ainda mais incomuns. Quando uma criança se apresenta com perda de olfato, a análise cuidadosa da história combinada com os testes de endoscopia nasal e olfação (consulte o capítulo 8.3.5.5) geralmente é suficiente para discernir a RSC de outras causas (distúrbios congênitos, traumáticos, oncológicos, psiquiátricos etc.). Nos (muito) jovens, a identificação do diagnóstico correto pode ser difícil, mas, novamente, a disfunção olfativa quase nunca será percebida ou será útil em primeiro lugar.

7.3.4 Dor facial

Dor facial ou dor de cabeça como uma queixa principal (ou única) geralmente não está relacionada à doença sinusal. Infelizmente, os pacientes geralmente passam por uma infinidade de tratamentos nasais, incluindo cirurgia antes de suspeitar ou diagnosticar uma síndrome de dor de cabeça primária. Para a população pediátrica, isso também é verdade, embora a porcentagem de erros de diagnóstico tenda a ser menor (101). O fato de os seios paranasais não serem totalmente desenvolvidos na infância pode limitar a suspeita de doença sinonasal como causa de dores de cabeça. Das crianças que apresentam dor de cabeça, a maioria é diagnosticada com enxaqueca. Smith e colegas de trabalho forneceram uma revisão sistemática completa sobre dor de cabeça rinogênica na população pediátrica, o que é recomendado para leitura adicional (102). As recomendações para crianças com dor de cabeça são as mesmas para adultos (consulte o capítulo 5.3.3.).

7.3.5 Ferramentas de diagnóstico em crianças

Em 2019, o Position Paper Europeio sobre Ferramentas de Diagnóstico em Rinologia. (EPPDRT), conforme publicado, fornecendo uma excelente visão geral das ferramentas de diagnóstico disponíveis para os médicos que tratam a doença sinonasal [103]. Abaixo, várias dessas ferramentas de diagnóstico serão discutidas brevemente, com ênfase na aplicabilidade e considerações na RSC pediátrica. Para informações mais detalhadas, aconselha-se o leitor a ler o Position Paper Europeio (que será referido abaixo como "o EPPDTR").

7.3.5.1 Tomografia computadorizada/ressonância magnética

O uso (inicial) de imagens em crianças com RSC é discutível. Uma tomografia computadorizada do seio é obrigatória quando houver suspeita de complicações ou quando a cirurgia for considerada / planejada. Em todos os outros casos, deve-se considerar de maneira equilibrada os danos do estudo (no caso de TC: radiação; no caso de RM: longos tempos de varredura) e o possível ganho de informação. As diretrizes atuais recomendam "imagens com suavidade" devido ao aumento da chance relatada de leucemia e tumores cerebrais em crianças que recebem tomografias computadorizadas, com maior risco associado a maior exposição à radiação [104]. Portanto, a maioria das instalações pediátricas adota protocolos pediátricos que permitem a aquisição das informações apropriadas com a menor quantidade de radiação. Nas crianças, os escores mais altos de Lund-Mackay são encontrados no grupo genético do que nos adultos, o que não reflete necessariamente a RSC. Nos adultos, um ponto de corte> 3 é frequentemente usado, mas foi sugerido o uso de um ponto de corte maior> 5 na população pediátrica [105]. Parece que a opacificação sinusal isolada na população pediátrica deve ser interpretada com cautela, mesmo que múltiplos seios estejam envolvidos. De fato, em uma coorte de 192 crianças (idade média: 9,0 anos) com tomografia computadorizada de órbitas ou cérebro sem histórico de doença nasossinusal, apenas 19,3% apresentaram seios completamente normais [106].

7.3.5.2 QoL / SNOT

A maioria dos instrumentos de qualidade de vida (QoL) descritos no EPPDTR não são adequados para a população pediátrica. Os questionários gerais de QoL dependem de itens como autocuidado, função social etc., que não são aplicáveis a uma criança. Além disso, a maioria dos questionários específicos da doença para RSC não são validados para grupos etários mais baixos. O SNOT-22 frequentemente usado foi originalmente validado em uma coorte de adultos (1.6) [107]. Seu uso em crianças é relatado incidentalmente (por exemplo, em uma coorte de FC [108]. O único questionário de QoL específico da doença válido para RSC pediátrica é o Inquérito de Qualidade de Vida Sinusal e Nasal (SN5). 2-12 e preenchidos pelos pais/responsáveis [109], no entanto, existem poucos estudos usando esse questionário para gerar dados sobre os resultados da QoL na RSC pediátrica [110].

7.3.5.3 Endoscopia

A realização de endoscopia nasal é uma etapa essencial no diagnóstico da RSC. Geralmente é bem tolerado, mesmo em crianças. O uso de descongestionantes tópicos e/ou anestésicos fica a critério do médico. A endoscopia em crianças é usada e publicada regularmente, por exemplo, na rinite alérgica em pacientes a partir dos dois anos de idade [111].

7.3.5.4 Teste de alergia

Tal como nos adultos, os testes de alergia podem ser realizados por testes cutâneos com picada na pele ou análises ao sangue (ver 5.3.5.4.). De acordo com as diretrizes publicadas pela Seção de Pediatria da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI), não há limite inferior de idade para testes de picada na pele [112]. No entanto, em crianças mais jovens (aproximadamente com menos de sete anos de idade), aeroalérgenos regulares são melhor testados usando amostras de sangue para IgE específica por razões de conforto do paciente. Em crianças muito pequenas, a IgE específica pode ser elevada sem relevância clínica e retornar aos níveis normais durante o seu desenvolvimento, o que pode ser um motivo para repetir a medição se um diagnóstico alérgico for duvidoso, apesar dos níveis específicos de IgE previamente elevados.

7.3.5.5 Avaliação do olfato

Conforme descrito no EPPDRT, é possível usar testes de identificação de odor em crianças; o Sniffin 'Sticks foi validado em uma coorte de 201 crianças holandesas [113]. Além disso, testes específicos para crianças pequenas (com cinco anos ou mais) foram desenvolvidos [114, 115]. Deve-se estar ciente, no entanto, de que estes não podem ser simplesmente aplicados a todos os países/idiomas, pois as diferenças culturais podem influenciar o desempenho dos sujeitos no teste. Portanto, esses testes precisam ser validados antes que possam ser aplicados com segurança na prática clínica ou na pesquisa. Abaixo de uma idade de corte entre cinco e seis anos e, dependendo da maturidade cognitiva da criança, os testes de identificação atualmente utilizados acabam não sendo confiáveis e até sugerem que as crianças diminuíram a função olfativa. Isso é apenas um reflexo do fato de que cheirar e escolher o odor certo de uma lista de descritores requer familiaridade, capacidades associativas e verbais e concentração suficiente que pode ser difícil de alcançar para a criança mais nova. É possível testar até a capacidade olfativa de recém-nascidos e bebês, mas isso requer uma maneira diferente de testar [116]. A escassa literatura sobre olfação em recém-nascidos, bebês e crianças pequenas mostra que eles têm um desenvolvimento extremo da função olfativa [117, 118].

7.3.5.6 Testes das vias aéreas superiores

O EPPDRT elabora três testes de vias aéreas superiores, que podem ser aplicados em crianças (mais velhas): fluxo inspiratório nasal máximo (PNIF), rinometria acústica e rinomanometria. Destes, o PNIF é mais fácil de usar e foi validado em crianças com seis anos ou mais [119]. Ainda assim, em crianças, essas investigações não são muito relevantes clinicamente e são predominantemente usadas no cenário da pesquisa.

7.3.5.7 Teste de patologia, incluindo morfologia e função ciliar

A realização de biópsias de mucosa em crianças raramente é necessária. Processos unilaterais justificam suspeita de malignidade ou papiloma invertido, mesmo em crianças. Alguns autores recomendam o envio rotineiro de pólipos antrocoanal para exame histopatológico, pois podem apresentar papiloma invertido (120). Para doenças bilaterais, as biópsias são necessárias apenas se houver suspeita de discinesia ciliar primária. Vários testes para a função ciliar estão disponíveis (consulte EPPDTR).

7.3.5.8 Exames de sangue

Conforme explicado em detalhes no capítulo 5.3.5., Testes de rotina e de laboratório no RSC (pediátrico) não são recomendados. Como mencionado acima, deve-se considerar a avaliação da resposta imune humoral em crianças com RSC que não respondem à terapia e/ou com manifestações das vias aéreas inferiores, como pneumonia recorrente.

7.3.5.9 Óxido nítrico

A medição do óxido nítrico nasal é indicada se houver suspeita de DCP (e até certo ponto de FC). Este teste não invasivo pode ser realizado em crianças cooperativas, geralmente a partir dos cinco anos de idade. É descrito em detalhes no EPPDTR e no capítulo 5.3.5.

7.3.5.10 Teste genético

Embora possa haver uma suscetibilidade genética para o desenvolvimento de RSC, conforme discutido no capítulo 7.2.1, o roteamento de testes genéticos não é recomendado. Sempre que houver suspeita de FC ou DCP, testes genéticos podem ser usados. Para a FC, é possível testar mutações no gene FCTR através de um exame de sangue ou células retiradas de um cotonete. Além disso, recomenda-se o teste do suor. Para detalhes específicos, consulte o capítulo 9.4. Para DCP, o teste genético também é recomendado e melhorou bastante a capacidade de diagnosticar a doença (consulte o capítulo 5.3.5. Para mais detalhes). Este teste genético faz parte de um painel de testes de diagnóstico, que também inclui avaliação microscópica da função ciliar (ver capítulo 7.3.5.7.) E níveis de óxido nítrico exalado (ver capítulo 7.3.5.9).

Pontos chave | Novidades em relação ao EPOS 2012

1. Em crianças, a diferenciação entre RSC, RA e RNA e hipertrofia de adenóide / adenoidite pode ser um desafio.
2. Em crianças, a disfunção olfativa é pouco relatada, mesmo na presença de RSC.
3. Como nos adultos, a dor facial ou a dor de cabeça como principais queixas apontam para uma síndrome de dor de cabeça primária.
4. A maioria das ferramentas de diagnóstico disponíveis para adultos também pode ser usada em crianças. Além disso, testes para doenças congênitas (testes genéticos, óxido nítrico e morfologia ciliar) devem ser considerados em casos selecionados.

7.4 Tratamento da RSC pediátrica e comorbidades

A terapia médica é a base do tratamento da rinossinusite crônica pediátrica. As terapias mais usadas incluem antibióticos, esteroides intranasais e irrigação nasal com solução salina (Tabela 7.4.1.). Há menos suporte científico para outras terapias auxiliares.

7.4.1 Antibióticos

Não há boas evidências na literatura para apoiar o uso de antibióticos para RSC em crianças. Dois ensaios clínicos conduzidos pelo mesmo grupo não mostram diferenças significativas entre o tratamento com placebo e antibióticos sistêmicos em crianças com critérios clínicos compatíveis com a RSC [121, 122]. Os estudos têm limitações significativas, pois o estudo inicial não randomizou ou cegou os pacientes para os tratamentos e o grupo placebo recebeu realmente soro fisiológico, o que pode ter sido útil em si [121]. Além disso, um dos braços incluía drenagem e irrigação do seio maxilar antes de iniciar a antibioticoterapia. O segundo estudo, mais tarde, foi uma comparação randomizada, duplo-cega, de cefaclor ao placebo em 79 crianças saudáveis entre os dois e os 12 anos de idade com rinossinusite crônica [122]. Todos os pacientes tiveram uma torneira e lavagem e foram randomizados para cefaclor ou placebo PO por uma semana e foram acompanhados às seis semanas. Não houve diferença significativa na taxa de resolução entre as crianças que tomaram cefaclor (64,8%) e aquelas que receberam placebo (52,5%). A torneira maxilar inicial e o washout poderiam ter ajudado todo o grupo antes da inscrição e influenciado o resultado, tornando o antibiótico relevante e radiografias simples foram usadas para avaliar os seios. Shin e colegas realizaram um estudo de controle de caso de pacientes com RSC para avaliar preditores de resposta à terapia [84]. Eles os trataram com antibióticos por 12 semanas e identificaram respostas (n = 22) e não respondedores (n = 36) no final do tratamento, avaliando sintomas persistentes e visões anormais de Waters. A prevalência de doenças alérgicas e os níveis séricos de IgE e proteína catiônica eosinofílica, bem como o número de eosinófilos séricos foram significativamente maiores no grupo que não respondeu.
lino e colegas investigaram o efeito de uma dose baixa de claritromicina regime administrado por 8-15 semanas em um grupo de crianças (1-14 anos) com rinossinusite crônica ou otite média com efusão [123]. Eles também acompanharam outro grupo de crianças com a mesma doença sem terapia como controle. Sessenta e três por cento das crianças com RSC estavam livres da doença no final do tratamento e não houve correlação entre o sucesso do tratamento e o casamento na nasofaringe da S. pneumonia resistente à eritromicina. Os autores sugerem que a eficácia está relacionada aos potenciais efeitos anti-inflamatórios da claritromicina. O estudo é limitado pela falta de controles placebo e pela falta de relatórios sobre a melhora da doença no grupo controle, portanto, conclusões definitivas sobre a eficácia de macrólidos a longo prazo em crianças não são justificadas. Apesar da falta de evidências de apoio, é prática comum, porém sem fundamento, incluir um curso de antibióticos como parte da terapia médica máxima em crianças com RSC. É provável que, em muitos desses casos, o tratamento atinja exacerbações agudas, além de doenças crônicas pré-existentes. Uma análise cuidadosa dos dados existentes sugere que o papel dos antibióticos de curto prazo na RSC é quase nulo (ver também dados em adultos). Além disso, os ensaios duplo-cegos, controlados por placebo, com antibióticos a longo prazo, também são negativos em adultos, com a possibilidade de que certos endotipos possam se beneficiar. Como visto acima, não existem dados de suporte para regimes antibióticos de curto ou longo prazo no tratamento de crianças com RSC. A antibioticoterapia intravenosa para RSC resistente tem sido defendida como uma alternativa à intervenção cirúrgica. Em uma análise retrospectiva de 70 crianças de 10 meses a 15 anos com RSC, Don et al. constataram que 89% apresentaram resolução completa dos sintomas após irrigação do seio maxilar e adenoidectomia seletiva, seguidos por uma a quatro semanas de antibióticos intravenosos direcionados à cultu-

ra[124]. Apenas oito pacientes necessitaram de cirurgia endoscópica funcional subsequente (CENS). A cefuroxima IV foi mais frequentemente utilizada, seguida de ampicilinsulbactama, ticarcilina, clavulanato e vancomicina. Como esperado, houve complicações relacionadas à terapia intravenosa tanto na colocação da linha quanto nos efeitos colaterais dos antibióticos administrados. Mais importante, todos os pacientes tiveram irrigação dos seios maxilares e alguns foram submetidos a uma adenoidectomia, que, como será detalhado mais adiante, é por si só terapêutica. Portanto, não está claro nesses estudos se os antibióticos intravenosos, por si só, foram os únicos responsáveis pela taxa de sucesso. Devido a esses problemas, os antibióticos intravenosos não são recomendados para o tratamento da RSC em crianças e são essencialmente reservados para o tratamento das complicações da RSA.

Atualmente, não há evidências para apoiar o tratamento de crianças com RSC com antibióticos orais ou intravenosos. Também não há evidências para apoiar a utilização da terapia prolongada com macrólidos em crianças com RSC. São necessários ensaios clínicos randomizados e controlados adequados para avaliar o uso de antibióticos orais em crianças com RSC.

7.4.2 Esteroides intranasais

Os esteroides intranasais tornaram-se uma parte importante do algoritmo de tratamento à luz do crescente reconhecimento da inflamação na etiologia da RSC. Até o momento, não há evidências de ensaios clínicos randomizados para apoiar a eficácia dos esteroides intranasais na RSC pediátrica. Um estudo multinacional, randomizado, duplo-cego avaliou a segurança do furoato de mometasona 100 ou 200mcg administrado uma ou duas vezes ao dia em crianças de 6 a 17 anos de idade com polipose nasal[125]. A mudança no cortisol livre de urina por 24 horas foi o objetivo primário e não diferiu entre os indivíduos tratados com mometasona e com placebo que apoiavam a segurança do tratamento. Infelizmente, o estudo não foi desenvolvido para avaliar a eficácia, mas os dados disponíveis mostraram que a mometasona administrada duas vezes ao dia foi associada à maior redução da linha de base em comparação com o placebo no tamanho do pólipo, congestão e drenagem nasal (anterior e posterior). Embora não haja evidências disponíveis para apoiar o uso de esteroides intranasais em crianças com RSC, sua eficácia em RSC com / sem pólipos em adultos (conforme detalhado em outra parte), bem como seu perfil favorável de segurança e eficácia em crianças com rinite alérgica, apoiam a recomendação de que façam parte da terapia de primeira linha em crianças com RSC[47, 126-128].

7.4.3 Esteroides sistêmicos

Os esteroides sistêmicos também têm sido utilizados em crianças com RSC devido às suas potentes propriedades anti-inflamatórias. Ozturk e colegas trataram crianças com RSC com clavulanato de amoxicilina por 30 dias e com um ciclo de redução da prednisona por 15 dias ou com placebo[129]. A redução do esteroide foi administrada no início da terapia. Comparado ao placebo, o tratamento com esteroides resultou em melhorias significativas na pontuação da tomografia computadorizada, bem como nos sintomas de tosse, obstrução nasal, secreção pós-nasal e pontuação total dos sintomas. Embora os esteroides sistêmicos sejam eficazes, o uso de RSC em crianças é limitado por questões de segurança.

Os esteróides intranasais são recomendados para uso em crianças com RSC, apesar da ausência de bom nível de evidência. Isso se baseia na segurança em crianças e em dados de eficácia favoráveis em adultos com RSCsNP. Há um estudo que apoia o uso sistêmico de esteroides em crianças com RSC.

É necessário um estudo randomizado, controlado por placebo, que avalie a eficácia de esteroides intranasais em crianças com RSC.

7.4.4 Solução salina intranasal

Uma revisão da Cochrane analisou ensaios clínicos randomizados nos quais a solução salina foi avaliada em comparação com nenhum tratamento, um placebo, como adjuvante de outros tratamentos ou contra outros tratamentos[130]. Um total de oito estudos satisfez os critérios de inclusão, dos quais três foram conduzidos em crianças. Os estudos incluíram uma ampla gama de técnicas de entrega, tonicidade da solução salina usada e tratamentos comparadores. No geral, houve evidências de que a solução salina é benéfica no tratamento dos sintomas da RSC quando utilizada como única modalidade de tratamento. Também existem evidências a favor da solução salina como adjuvante do tratamento. Em um desses estudos, 34 crianças com rinossinusite maxilar crônica de 3 a 16 anos foram randomizadas para dois grupos que receberam 10 gotas (1 ml) de 3,5% ou solução salina isotônica três vezes ao dia durante quatro semanas [131]. Quatro pacientes se retiraram (três hipertônicos, um isotônico) devido a sensações de queimação nasal. Os desfechos primários foram escore de sintomas e radiológicos. Tanto a solução salina hipertônica quanto a isotônica levaram a melhorias significativas em relação à linha de base no escore de gotejamento pós-nasal, mas apenas a terapia salina hipertônica reduziu significativamente a pontuação da tosse e a opacificação do seio maxilar, conforme avaliado pela visão de Waters. A comparação entre os grupos favoreceu o grupo salino hipertônico para o escore de tosse e escores radiológicos.

Wei e colegas inscreveram 40 crianças com RSC em um estudo randomizado, prospectivo, duplo-cego, comparando a irrigação uma vez ao dia com solução salina ou salina/gentamicina por seis semanas[132]. Houve melhorias estatisticamente significativas nos escores de qualidade de vida em três e seis semanas e uma redução nos escores de CT após seis semanas em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os grupos. Isso sugere que a irrigação com solução salina nasal é uma terapia eficaz em crianças com RSC e que a adição de gentamicina à solução salina não forneceu nenhum benefício adicional. Um estudo prospectivo menor envolveu 10 crianças com RSC refratárias a antibióticos e esteroides intranasais e as tratou com irrigação nasal de alto volume uma vez ao dia por 30 dias[133]. Comparadas à linha de base, as crianças tiveram uma melhora significativa nos escores SN-5 e na qualidade de vida nasal após a irrigação com solução salina. Cho e colegas realizaram um estudo prospectivo e randomizado para investigar a eficácia de quatro semanas de irrigação nasal com irrigação hipoclorosa de baixa concentração (HOCL, demonstrou ter atividade bactericida e fungicida) ou solução salina normal em crianças com RSC[134]. A pontuação total dos sintomas melhorou significativamente com o HOCl e com a irrigação nasal com solução salina normal, sem diferença significativa entre

os dois grupos. As radiografias simples, obtidas no início e após o tratamento, mostraram melhora nos dois grupos, o que foi significativamente maior no grupo com HOCl. Hong e colegas revisaram retrospectivamente os registros de crianças com RSC que receberam irrigação com solução salina nasal por um mês e mostraram que 64% das crianças tinham boa adesão e realizaram as irrigações durante o período de acompanhamento[135]. Melhoria dos sintomas e achados da endoscopia nasal foram observados em 73% dos pacientes aderentes e a taxa de cirurgia foi significativamente menor (16,3%) para essas crianças em comparação com as que não mostraram boa adesão à terapia (42,9%). Em outra revisão retrospectiva avaliando a adesão à terapia com irrigação salina, as irrigações foram bem toleradas por mais de 80% das crianças e adolescentes e, quando questionadas, mais de 70% dos pacientes / pais pensaram que havia uma melhora nos sintomas nasais com irrigação[136]. Com base nos dados acima e na segurança dessa terapia, a irrigação nasal com solução salina tornou-se o principal suporte do tratamento da RSC na faixa etária pediátrica. De fato, em uma pesquisa com otorrinolaringologistas pediátricos e rinologistas nos EUA, 93% e 97% dos entrevistados relataram, respectivamente, o uso de irrigação com solução salina nasal como parte da terapia médica apropriada na RSC pediátrica [124, 137, 138].

A irrigação nasal salina é recomendada para o tratamento da RSC em crianças. A adição de antibióticos às irrigações salinas não é recomendada.

7.4.5 Terapias auxiliares

Não há boas evidências para apoiar terapias auxiliares como anti-histamínicos (intranasais ou orais), modificadores de leucotrienos, descongestionantes (intranasais ou orais) ou diluentes de muco na RSC em crianças. O uso desses agentes é reservado para o tratamento de rinite alérgica sintomática concomitante. Chen e colegas realizaram um estudo prospectivo que avaliou a eficácia do lisado bacteriano (de 21 cepas de oito bactérias) administrado 10 dias por mês durante três meses na recorrência de sintomas de rinossinusite em crianças que entraram em uma fase de remissão após o tratamento da RSC[139]. Em um ano de acompanhamento, o escore visual analógico, os escores de descarga e obstrução nasal, número de dias com ataques de rinite por mês e número de dias com uso de antibióticos por mês diminuíram significativamente no grupo de prevenção em relação ao grupo controle (solução salina nasal) O tratamento de crianças com RSC para doença do refluxo gastroesofágico concomitante (DRGE) foi sugerido por algumas evidências fracas. Phipps e colegas conduziram um estudo prospectivo de pacientes pediátricos com RSC e descobriram que 63% das crianças com RSC tinham DRGE documentada por sonda de pH [43]. Além disso, 79% apresentaram melhora nos sintomas de rinossinusite após tratamento médico da DRGE. Um estudo retrospectivo que não possuía controle placebo mostrou que o tratamento para DRGE em pacientes com RSC permitiu que muitos pacientes melhorassem e evitassem a cirurgia [44]. Estes estudos não foram cegos e não incluíram um grupo placebo. Eles também não respondem pela melhora espontânea dos sintomas da RSC em muitas crianças ao longo do tempo. Portanto, o tratamento anti-refluxo de rotina de crianças com RSC não é garantido. Esta conclusão é corroborada pela declaração de consenso sobre rinossinusite pediátrica [47].
Não recomendamos a adição de nenhuma terapia auxiliar específica ao regime de tratamento de crianças com RSC. As exceções son usar terapias auxiliares quando indicadas para doenças concomitantes, como rinite alérgica ou DRGE.

7.4.6 Tratamentos cirúrgicos

A intervenção cirúrgica é considerada para pacientes com RSC que falharam na terapia médica apropriada (e, menos comumente, em rinossinusite aguda complicada). Adenoidectomia com ou sem irrigação antral e cirurgia endoscópica funcional do seio (CENS) são as modalidades mais utilizadas.

Tabela 7.4.1. Evidências no tratamento de RSC em crianças.

Terapia	Nível de evidência	Recomendação GRADE
Antibióticos	1b (-)	Não há evidências de alto nível para apoiar a eficácia de antibióticos de curto ou longo prazo para a RSC em crianças.
Corticoides Nasais	5	Não há evidências sobre a eficácia dos corticoides nasais no tratamento da RSC em crianças. No entanto, o grupo de direção do EPOS apoia seu uso à luz de seus efeitos anti-inflamatórios e excelente registro de segurança em crianças.
Corticoides Sistêmicos	1b (+)	A adição de um curso gradual de esteróides sistêmicos a um antibiótico (que não é eficaz por si só) é mais eficaz que o placebo no tratamento da SRC pediátrica. Recomenda-se o uso criterioso desse regime, considerando os efeitos colaterais sistêmicos.
Lavagem com solução salina	Ib (+)	Existem alguns ensaios clínicos demonstrando a eficácia da irrigação salina em pacientes pediátricos com RSC. O grupo de direção do EPOS apoia o uso de solução salina à luz do excelente registro de segurança em crianças.
Adenoidectomia	4	A adenoidectomia é eficaz em crianças menores com sintomas de RSC. O grupo diretor do EPOS apóia a adenoidectomia em crianças pequenas, refratárias à terapia medicamentosa apropriada.
CENS	4	A CENS é segura e eficaz para o tratamento de crianças mais velhas com RSC refratárias a terapia medicamentosa ou adenoidectomia prévia.

CRS, rinossinusite crônica; CENS, cirurgia endoscópica sinusal funcional; AMT, terapia medicamento apropriada.

7.4.7 Adenoidectomia

A adenoidectomia é frequentemente a opção cirúrgica de primeira linha em crianças com RSC, com taxas de sucesso variando entre 47 e 58% dos casos [140]. Obstrução anatômica e/ou formação de biofilme e a noção das adenoides como reservatório bacteriano são as principais justificativas para a adenoidectomia. Em geral, a taxa de revisão para adenoidectomia é muito baixa (1,9%) [141]. Em uma metanálise dos resultados da adenoidectomia para sintomas de RSC em crianças, Brietzke e colegas incluíram oito estudos com uma taxa de sucesso acumulada de 69%[33]. Ramadan e Tiu relataram as falhas da adenoidectomia por um período de 10 anos e descobriram que crianças menores de sete anos e asmáticas eram mais propensas a falhar após uma adenoidectomia e continuar exigindo CENS[142].

Claramente, a adenoidectomia parece ajudar, independentemente da causa dos sintomas ser adenoidite ou RSC, difíceis de distinguir em termos clínicos. Em um estudo que tentou resolver esse problema, Bhattacharyya e colegas avaliaram tomografias computadorizadas de duas populações pediátricas: 66 crianças com RSC prestes a serem operadas e 192 crianças submetidas a uma tomografia computadorizada por queixas não relacionadas à sinusite[105]. Os escores de Lund-Mackay de 2 ou menos tiveram um excelente valor preditivo negativo, enquanto os escores de 5 ou mais tiveram um excelente valor preditivo positivo para RSC, com sensibilidade e especificidade de 86% e 85% ,respectivamente. Um escore de 3-4 foi considerado ambíguo foi considerado ambíguo e era necessário colocar mais peso no quadro clínico e no exame endoscópico nesses casos. Portanto, é lógico que uma criança com sintomas típicos e uma pontuação no TC-LM <5 provavelmente tenha adenoidite. Ramadan e colegas levantaram a hipótese de que a adenoidectomia seria uma terapia mais bem-sucedida para crianças com adenoidite (baixa pontuação na TC) em oposição a RSC (alta pontuação na TC)[143]. Para tanto, eles revisaram seus pacientes com sintomas de RSC submetidos à adenoidectomia e os dividiram em dois grupos com base no escore de Lund Mackay TC: o grupo de RSC (escore de Lund-Mackay ≥5) e o grupo de adenoidite (escore de Lund-Mackay <5) Quando a taxa de sucesso da adenoidectomia em um ano foi avaliada, foi de 65% para o grupo adenoidite e 43% para o grupo adequado da RSC (com altos escores de tomografia computadorizada). Isso apoia a noção de que a adenoidectomia é mais eficaz quando a doença sinusal não é grave e os sintomas estão relacionados à adenoidite.

Bettadahalli e colegas relatam melhorias significativas nos escores de gravidade dos sintomas antes e seis meses após a adenoidectomia em crianças com RSC[143]. Utilizando o instrumento SN-5, um total de 53 de 60 crianças (88%) apresentou melhora nos escores de qualidade de vida no final do acompanhamento, com uma melhora significativa nos escores de QoL em todos os domínios em comparação com a linha de base. A declaração de consenso da Academia Americana de Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço apoiou a adenoidectomia como um procedimento cirúrgico de primeira linha eficaz para crianças até 12 anos de idade e não conseguiu chegar a um consenso sobre a utilidade da adenoidectomia em pacientes com 13 anos de idade e mais velhos devido à ausência de dados para essa faixa etária[47].

A irrigação antral superior é frequentemente realizada em conjunto com uma adenoidectomia. Para avaliar a eficácia dessa intervenção adicional, Ramadan e colegas analisaram 60 crianças submetidas a uma adenoidectomia para RSC, 32 das quais também tiveram lavagem e cultura do seio através do meato médio[144]. Todas as crianças receberam antibióticos no pós-operatório por duas semanas e os resultados foram avaliados pelo menos 12 meses no pós-operatório. Os pacientes que foram submetidos a uma adenoidectomia isoladamente tiveram uma taxa de sucesso de 61% em 12 meses, em comparação com as crianças que foram submetidas a uma adenoidectomia com lavagem sinusal, que tiveram uma taxa de sucesso maior de 88%. Crianças com alta pontuação na Lund-Mackay TC e asma obtiveram melhor sucesso com uma adenoidectomia com lavagem comparada à adenoidectomia isolada. Esses dados sugerem que a irrigação antral deve ser considerada além de uma adenoidectomia em crianças com asma com doença mais grave nas tomografias pré-operatórias.

A adenoidectomia com/sem irrigação antral é o primeiro procedimento mais simples e seguro a ser considerado em crianças mais jovens com sintomas de RSC.

7.4.8 Sinuplastia com balão

A sinuplastia com balão foi aprovada pela Food and Drug Administration dos EUA para uso em crianças nos Estados Unidos em 2006, e um estudo preliminar em crianças demonstrou que o procedimento é seguro e viável[145]. Desde o EPOS 2012, vários estudos foram realizados avaliando a eficácia da sinuplastia com balão na RSC pediátrica[146-151]. Muitos dos estudos incluíram outros procedimentos (adenoidectomia, irrigação sinusal, etmoidectomia anterior, redução de conchas, CENS) que foram realizados simultaneamente e podem ter contribuído para o sucesso. Além disso, nenhum dos estudos incluiu grupos controle apropriados, sem intervenção para responder pela resolução espontânea dos sintomas em crianças.

Para avaliar se a dilatação por balão oferece benefícios adicionais à irrigação do seio maxilar, Gerber e colegas crianças randomizadas prospectivamente (com idades entre 2 e 12 anos.) Com RSC submetidas a adenoidectomia com irrigação do seio maxilar (com agulha de calibre 18) ou adenoidectomia com balão do seio maxilar dilatação e irrigação[152]. Enquanto os dois grupos apresentaram melhora significativa nos escores do SN-5 em ambos os momentos no pós-operatório, não houve diferenças significativas entre os grupos, sugerindo falta de valor adicional da sinuplastia maxilar. Ference e colegas analisaram dados de bancos de dados de cirurgia ambulatorial em quatro estados para estudar a utilização da dilatação por cateter com balão (n = 316) em comparação com a CENS tradicional (n = 2346) em pacientes com menos de 18 anos de idade. A dilatação com balão foi utilizada em 11,9% das cirurgias sinusais pediátricas e apresentava custos médios mais altos, sem redução no tempo da sala cirúrgica, em comparação aos procedimentos que utilizavam apenas a CENS[153]. Em um estudo de custo-efetividade baseado na análise em árvore de decisão de diferentes cenários cirúrgicos em crianças com RSC, a adenoidectomia como único primeiro procedimento foi mais econômica do que a adenoidectomia com dilatação do seio por balão[154]. Pelo exposto, fica claro que a dilatação do balão em crianças é segura, mas a eficácia e a relação custo-benefício não têm evidências de apoio. Portanto, essa modalidade não foi aprovada pelo painel de consenso da Academia Americana de ORL[47] e, da mesma forma, não é recomendada pelo grupo diretor do EPOS2020.

Não há evidências sólidas para apoiar o uso da sinuplastia com balão no tratamento da RSC em crianças. Esta modalidade não é recomendada como parte do arsenal cirúrgico.

7.4.9 Cirurgia endoscópica funcional do seio

Há alguma indicação de que a CENS é superior ao tratamento médico. Em um seguimento de 10 anos de pacientes submetidos ao CENS versus tratamento médico sozinho, a cirurgia resultou em um alívio maior da obstrução nasal e secreção purulenta, além de maior satisfação dos pais[155]. Um estudo prospectivo de Ramadan et al. examinaram as diferenças de resultados entre CENS e adenoidectomias, e descobriram que CENS resultou na melhoria do estado de sintoma seis meses pós-intervenção[156]. Além disso, questionários retrospectivos aos pais de crianças submetidas ao CENS para o tratamento da RSC indicaram uma taxa de sucesso que variou entre 70 e 80%[157]. Uma revisão sistemática dos resultados das séries de casos da CENS mostrou que a cirurgia é eficaz na redução dos sintomas, com uma taxa de sucesso de 88%[158]. Uma revisão sistemática mais recente confirma esses resultados positivos, mostrando um resultado positivo entre 71-100% das crianças após a CENS, bem como uma melhora significativa na qualidade de vida após a cirurgia, avaliada em um subconjunto dos estudos [159]. Nessa revisão, a taxa de complicações maiores após a CENS pediátrico foi 0,6%, e a taxa de complicações menores 2%. Outros estudos apoiam essas conclusões com a melhora nos escores de sintomas e na qualidade de vida, medindo após a CENS em crianças com RSC com e sem polipose[160, 161]. No entanto, não há ECR e a possibilidade de melhora espontânea não pode ser excluída. Em média, os períodos de acompanhamento pós-operatório variaram de 1 a 8 anos.

A CENS é uma modalidade cirúrgica segura e possivelmente eficaz para crianças com RSC e pode ser utilizado após falha da adenoidectomia em crianças mais velhas refratárias à terapia médica. As decisões sobre seu uso dependem da gravidade da doença, idade e comorbidades existentes.

Quanto aos preditores de sucesso da CENS em crianças, os dados são escassos. El Sharkawy e colegas acompanharam 87 pacientes prospectivamente após a CENS: 45 pacientes tinham alergia, 36 não tinham alergia e seis tinham polipose nasal[162]. Após um seguimento pós-operatório médio de 28 meses, a taxa de sucesso (determinada pela melhora na pontuação da CT, exame nasal e sintomas pós-operatórios) não foi diferente entre os grupos e variou de 85,7% a 93%. A presença de asma e maior gravidade da doença na CT diminuíram a melhora subjetiva pós-operatória e a realização de uma adenoidectomia com CENS aumentou.

Tabela 7.4.2. Cirurgia Endoscópica Funcional dos Seios Paranasais (CENS) para crianças com RSC.

	Tipo	Intervenção	Desfecho avaliado	Resultado
Lusk 2006[155]	Retrospectivo, pareado por idade, estudo de coorte n=67	Cirurgia endoscópica ou tratamento clínico	Escore de sintomas pós-intervenção (10 anos após tratamento)	CENS resultou em melhora significativa para obstrução nasal e rinorreia. Avaliação dos pais para melhora e satisfação foi maior no grupo CENS
Ramadan 1999[156]	Estudo prospectivo, não randomizado, n=66 incluídos n=61 tiveram seguimento	CENS ou adenoidectomia	Sintomas 6 meses após a cirurgia e necessidade de revisão cirúrgica	Significativamente mais crianças apresentaram melhora clínica com CENS (77%) do que com adenoidectomia (47%)
Hebert 1998[158]	Revisão sistemática da literatura sobre desfechos de CENS	CENS 8 artigos (n=832 pacientes) e uma série de dados não publicados foram avaliados	Desfecho positivo após CENS	Desfecho positivo para dados publicados, não publicados e combinados foi de 88,4%, 92% e 88,7%, respectivamente
Vlastarakos 2013[159]	Revisão sistemática da literatura sobre CENS	15 estudos com um número total de 1301 pacientes	Desfecho positivo para CENS	Desfecho positivo entre 71 e 100% das crianças operadas
Jiang 2012[160]	Estudo prospectivo incluindo 270 pacientes submetidos a CENS e 273 controles normais	CENS	SNOT-20 antes e 3-8 anos após a cirurgia	Melhora significativa na qualidade de vida após a cirurgia
Cornet 2013[161]	Estudo combinado prospectivo e retrospectivo	CENS, n=44 (18/44 tinham dados de ambos pré- e pós-operatório)	Questionário de qualidade de vida R-SOM obtido em média 4 anos após a cirurgia	Melhora significativa de R-SOM após a cirurgia.

CENS, cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais; SNOT-20, sino-nasal outcome test 20; R-SOM, rhinosinusitis outcome measure.

Em outro estudo, Lee e colegas revisaram retrospectivamente os prontuários de crianças que receberam CENS por RSC e designaram 21 pacientes com doença prolongada e 32 pacientes como resolvidos com base na presença ou ausência de descarga mucopurulenta por mais de três meses após a CENS[163]. Polipose nasossinusal, história de rinite alérgica e sexo masculino foram mais frequentemente observados no grupo prolongado do que no grupo resolvido. Muitos defendem uma abordagem limitada da CENS em crianças, consistindo na remoção de qualquer obstrução óbvia (como pólipos e concha bolhosa), além de uma etmoidectomia da bula anterior e uma antrostomia maxilar. Essa abordagem geralmente produz melhorias significativas na obstrução nasal (91%), rinorreia (90%), GPN (90%), dor de cabeça (97%), hiposmia (89%) e tosse crônica (96%)[164]. Enquanto um segundo procedimento eram comuns após a CENS para limpar as cavidades, o advento de curativos absorvíveis tornou possível evitar um segundo procedimento. Walner et al. encontraram taxas comparáveis de cirurgia sinusal de revisão em crianças com e sem um segundo procedimento, sugerindo que pode não ser necessário[165]. Ramadan e colegas observaram que o uso de corticosteróides durante um CENS inicial pode impedir um procedimento de segunda observação[166]. Younis, em uma revisão dos dados disponíveis, sugeriu que um segundo olhar não é necessário na maioria das crianças após a CENS[167]. As preocupações iniciais sobre possíveis efeitos adversos da CENS no crescimento facial foram atenuadas por um estudo de acompanhamento de longo prazo de Bothwell e colegas que não mostraram impacto da CENS nos parâmetros qualitativos e quantitativos do crescimento facial pediátrico, avaliados até 10 anos no pós-operatório[168]. A literatura atual apóia o uso da CENS em crianças com SRC que falharam no tratamento médico adequado e possivelmente em uma adenoidectomia anterior. Outras indicações incluem complicações orbitais e intracranianas da RSA, obstrução da polipose nasal e doença grave nos casos de FC e pacientes com rinossinusite fúngica alérgica. Como visto nesta seção, ainda há muito a ser feito em relação a investigar as melhores práticas cirúrgicas para RSC em crianças. É claro que a adenoidectomia inicial com / sem irrigação é eficaz seguida por CENS (Tabela 7.4.2.). Idealmente, estudos prospectivos, randomizados e multicêntricos devem ser conduzidos onde a gravidade da doença nas tomografias computadorizadas e o questionário de sintomas seriam comparados no pré-operatório e as seguintes intervenções seriam comparadas: adenoidectomia isolada, adenoidectomia com lavagem e cirurgia endoscópica do seio.

Pontos-chave / O que há de novo desde o EPOS 2012

1. Não há evidência para apoiar o uso de qualquer antibiótico de curto ou longo prazo no tratamento da RSC em crianças.
2. A irrigação com solução salina e os corticosteróides intranasais permanecem como modalidades aceitáveis de terapia medicamentosa em crianças com RSC.
3. A adenoidectomia é útil no tratamento cirúrgico da RSC em crianças pequenas, especialmente se houver patologia limitada na tomografia computadorizada dos seios paranasais.

Referências

1. Adams PF, Hendershot GE, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. Vital Health Stat. 10 1999:1-203.
2. Ray NF. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis, and other airway disorders. J Allergy Clin Immunol.1999;103:408-14.
3. Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2013;149:639-44.
4. Sidell D, Shapiro NL, Bhattacharyya N. Obesity and the risk of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and acute otitis media in school-age children. Laryngoscope. 2013;123:2360-3.
5. Sami AS, Scadding GK. Rhinosinusitis in secondary school children-part 2: main project analysis of MSNOT-20 Young Persons Questionnaire (MSYPQ). Rhinology. 2014;52:225-30.
6. Gilani S, Shin JJ. The Burden and Visit Prevalence of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2017;157:1048-52.
7. Westman M, Stjarne P, Bergstrom A, et al. Chronic rhinosinusitis is rare but bothersome in adolescents from a Swedish population-based cohort. J Allergy Clin Immunol 2015;136:512-4.e6.
8. Cunningham JM, Chiu EJ, Landgraf JM, Gliklich RE. The health impact of chronic recurrent rhinosinusitis in children. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000;126:1363-8.
9. Haruna S, Sawada K, Nakajima T, Moriyama H. Relationship between pediatric sinusitis and middle turbinate pneumatization - Ethmoidal sinus pyocele thought to be caused by middle turbinate pneumatization. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2005;69:375-9.
10. Kim HJ, Cho MJ, Lee JW, et al. The relationship between anatomic variations of paranasal sinuses and chronic sinusitis in children. Acta Otolaryngol. 2006;126:1067-72.
11. Al-Qudah M. The relationship between anatomical variations of the sino-nasal region and chronic sinusitis extension in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:817-21.
12. Cohen O, Adi M, Shapira-Galitz Y, Halperin D, Warman M. Anatomic variations of the paranasal sinuses in the general pediatric population. Rhinology. 2019;57:206-12.
13. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy J. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. Current Allergy and Asthma Reports 2018;18.
14. Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? Int Forum Allergy Rhinol 2011;1:95-100.
15. Reh DD, Higgins TS, Smith TL. Impact of tobacco smoke on chronic rhinosinusitis: A review of the literature. International Forum of Allergy and Rhinology, 2012, 362-9.
16. Christensen DN, Franks ZG, McCrary HC, Saleh AA, Chang EH. A Systematic Review of the Association between Cigarette Smoke Exposure and Chronic Rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2018;158:801-16.
17. Kakish KS, Mahafza T, Batieha A, Ekteish F, Daoud A. Clinical sinusitis in children attending primary

care centers. Pediatric Infectious Disease J 2000;19:1071-4.
18. Ramadan HH. Surgical management of chronic sinusitis in children. Laryngoscope. 2004;114:2103-9.
19. Siedek V, Stelter K, Betz CS, Berghaus A, Leunig A. Functional endoscopic sinus surgery--a retrospective analysis of 115 children and adolescents with chronic rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:741-5.
20. Younis RT, Lazar RH. Criteria for Success in Pediatric Functional Endonasal Sinus Surg. Laryngoscope. 1996;106:869-73.
21. Silviu-Dan F. Pediatric chronic rhinosinusitis. Pediatric annals 2014;43:e201-9.
22. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. Pediatr Allergy Immunol 2007;18 Suppl 1:19-21.
23. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. International journal of pediatric otorhinolaryngology 2014;78:343-7.
24. Tantimongkolsuk C, Pornrattanarungsee S, Chiewvit P, Visitsunthorn N, Ungkanont K, Vichyanond P. Pediatric sinusitis: Symptom profiles with associated atopic conditions. J of the Medical Association of Thailand 2005;88:S149-S55.
25. Georgalas C, Vlastos I, Picavet V, van Drunen C, Garas G, Prokopakis E. Is chronic rhinosinusitis related to allergic rhinitis in adults and children? Applying epidemiological guidelines for causation. Allergy 2014;69:828-33.
26. Anamika A, Chakravarti A, Kumar R. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. American J of Rhinology. & Allergy 2019;33:194589241985426.
27. Iwens P, Clement PA. Sinusitis in allergic patients. Rhinology. 1994;32:65-7.
28. Mahdavinia M, 3rd LCG. Chronic rhinosinusitis and age: is the pathogenesis different? Expert review of anti-infective therapy 2013;11:1029-40.
29. Anfuso A, Ramadan H, Terrell A, et al. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2015;114:103-10.
30. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. Pediatrics 1984;73:526-9.
31. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? Laryngoscope. 2015;125:1282-3.
32. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. Medical sciences (Basel, Switzerland) 2019;7:35.
33. Brietzke SE, Brigger MT. Adenoidectomy outcomes in pediatric rhinosinusitis: a meta-analysis. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2008;72:1541-5.
34. Arnaoutakis D, Collins WO. Correlation of mucociliary clearance and symptomatology before and after adenoidectomy in children. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2011;75:1318-21.
35. Shin KS, Cho SH, Kim KR, et al. The role of adenoids in pediatric rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:1643-50.
36. Bercin AS, Ural A, Kutluhan A, Yurttas V. Relationship between sinusitis and adenoid size in pediatric age group. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2007;116:550-3.
37. Lee D, Rosenfeld RM. Adenoid bacteriology and sinonasal symptoms in children. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997;116:301-7.
38. Coticchia J, Zuliani G, Coleman C, et al. Biofilm surface area in the pediatric nasopharynx: Chronic rhinosinusitis vs obstructive sleep apnea. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007;133:110-4.
39. Eun YG, Park DC, Kim SG, Kim MG, Yeo SG. Immunoglobulins and transcription factors in adenoids of children with otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:1412-6.
40. Shin SY, Choi GS, Park HS, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;141:91-6.
41. Contencin P, Narcy P. Nasopharyngeal pH monitoring in infants and children with chronic rhinopharyngitis. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 1991;22:249-56.
42. El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. Gastroenterology 2001;121:1294-9.
43. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2000;126:831-6.
44. Bothwell MR, Parsons DS, Talbot A, Barbero GJ, Wilder B. Outcome of reflux therapy on pediatric chronic sinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999;121:255-62.
45. Nation J, Kaufman M, Allen M, Sheyn A, Coticchia J. Incidence of gastroesophageal reflux disease and positive maxillary antral cultures in children with symptoms of chronic rhinosinusitis. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2014;78:218-22.
46. Cedeño EEG, Ortiz-Princz D, Figueredo SAC, Porro MEC. Adenoid hypertrophy and chronic rhinosinusitis: Helicobacter pylori on antral lavages, adenoid tissue and salival inmunoglobuline A on paediatric patients. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2016;80:82-7.
47. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2014;151:542-53.
48. Shapiro GG, Virant FS, Furukawa CT, Pierson WE, Bierman CW. Immunologic defects in patients with refractory sinusitis. Pediatrics 1991;87:311-6.
49. Hidalgo H, Moore C, Leiva LE, Sorensen RU. Preimmunization and postimmunization pneumococcal antibody titers in children with recurrent infections. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:341-6.
50. Costa Carvalho BT, Nagao AT, Arslanian C, et al. Immunological evaluation of allergic respiratory children with recurrent sinusitis. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:534-8.
51. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. B-ent 2006;2:161-6.
52. Baek JH, Seo HK, Jee HM, et al. Antibody response to pneumococcal vaccination in children with chronic or recurrent rhinosinusitis. Korean J Pediatr 2013;56:286-90.
53. Bernatowska E, Mikoluc B, Krzeski A, Piatosa B, Gromek I. Chronic rhinosinusitis in primary antibody immunodeficient patients. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2006;70:1587-92.
54. Ramesh S, Brodsky L, Afshani E, et al. Open trial of intravenous immune serum globulin for chronic sinusitis in children. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:119-24.
55. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. International journal of otolaryngology 2012;2012:789572-.
56. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2012;121:579-86.
57. Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. Laryngoscope. Investigative Otolaryngology 2017;2:276-80.
58. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. The J of pediatrics 2008;153:S4-S14.
59. Pedersen MG, Højte C, Olesen HV, Pressler T, Skov M. Late diagnosis and poor nutrition in cystic fibrosis diagnosed before implementation of newborn screening. Acta Paediatrica n/a.
60. Wentzel JL, Virella-Lowell I, Schlosser RJ, Soler ZM. Quantitative sinonasal symptom assessment in an unselected pediatric population with cystic fibrosis. American J of Rhinology. & Allergy 2015;29:357-61.
61. Chan DK, McNamara S, Park JS, Vajda J, Gibson RL, Parikh SR. Sinonasal Quality of Life in Children With Cystic Fibrosis. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surg. 2016;142:743-9.
62. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. Lancet 1981;2:476.
63. Mener DJ, Lin SY, Ishman SL, Boss EF. Treatment and outcomes of chronic rhinosinusitis in children with primary ciliary dyskinesia: where is the evidence? A qualitative systematic review. International Forum of Allergy & Rhinology. 2013;3:986-91.
64. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. World J Clin Pediatr 2016;5:57-62.
65. Rollin M, Seymour K, Hariri M, Harcourt J. Rhinosinusitis, symptomatology & absence of polyposis in children with primary ciliary dyskinesia. Rhinology. 2009;47:75-8.
66. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. J of Paediatrics & Child Health 2015;51:722-6.
67. Lobo J, Zariwala M, Noone P. Primary Ciliary Dyskinesia. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2015;36:169-79.
68. Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS, et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort

(iPCD cohort): Methods and first results. European Respiratory J 2017;49.

69. Orb Q, Curtin K, Oakley GM, et al. Familial risk of pediatric chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2016;126:739-45.
70. Purkey MT, Li J, Mentch F, et al. Genetic variation in genes encoding airway epithelial potassium channels is associated with chronic rhinosinusitis in a pediatric population. PloS one 2014;9:e89329-e.
71. Raman V, Clary R, Siegrist KL, Zehnbauer B, Chatila TA. Increased prevalence of mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in children with chronic rhinosinusitis. Pediatrics 2002;109:E13.
72. Sedaghat AR, Cunningham MJ, Busaba NY. Connexin 32 and 43 mutations: do they play a role in chronic rhinosinusitis? Am J Otolaryngol. 2014;35:33-6.
73. BuSaba NY, Cunningham MJ. Connexin 26 and 30 genes mutations in patients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2008;118:310-3.
74. Lockey RF, Rucknagel DL, Vanselow NA. Familial occurrence of asthma, nasal polyps and aspirin intolerance. Ann Intern Med 1973;78:57-63.
75. Settipane G. Benefit/risk ratio of aspirin. NES Allergy Proceedings 1981:96-102.
76. Baroody F. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1991:179-81.
77. Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1996;122:1071-6.
78. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EAF, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: A histopathology study. J of Pediatrics 2004;144:206-12.
79. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. J Pediatr 2009;154:754-8.
80. Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011;144:85-90.
81. Wu X, Ghimbovschi S, Aujla PK, Rose MC, Pena MT. Expression profiling of inflammatory mediators in pediatric sinus mucosa. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;135:65-72.
82. Wu X, Mimms R, Lima R, Peters-Hall J, Rose MC, Pena MT. Localization of inflammatory mediators in pediatric sinus mucosa. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012;138:389-97.
83. Passariello A, Di Costanzo M, Terrin G, et al. Crenotherapy Modulates the Expression of Proinflammatory Cytokines and Immunoregulatory Peptides in Nasal Secretions of Children with Chronic Rhinosinusitis. American J of Rhinology. & Allergy 2012;26:e15-e9.
84. Shin YH, Kim HS, Lee EK, et al. Eosinophil-related markers and total immunoglobulin E as a predictive marker for antibiotic response in chronic rhinosinusitis. Ann Saudi Med 2015;35:312-7.
85. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. Physiol Rev 2006;86:245-78.
86. Penia MT, Aujla PK, Zudaire E, et al. Localization and expression of MUC5B and MUC7 mucins in pediatric sinus mucosa. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2007;116:389-97.
87. Saieg A, Brown KJ, Pena MT, Rose MC, Preciado D. Proteomic analysis of pediatric sinonasal secretions shows increased MUC5B mucin in CRS. Pediatr Res 2015;77:356-62.
88. Ramadan HH, Fornelli R, Ortiz AO, Rodman S. Correlation of allergy and severity of sinus disease. American J of Rhinology. 1999;13:345-7.
89. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-8.
90. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2017;72:1657-65.
91. Westman M, Stjarne P, Asarnoj A, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. J Allergy Clin Immunol 2012;129:403-8.
92. Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. Allergy 2006;61:693-8.
93. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, et al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: Ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1003-11.e10.
94. Chiang WC, Chen YM, Tan HK, et al. Allergic rhinitis and non-allergic rhinitis in children in the tropics: prevalence and risk associations. Pediatr Pulmonol 2012;47:1026-33.
95. Huang Y, Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic and nonallergic rhinitis in a rural area of northern China based on sensitization to specific aeroallergens. Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14:77.
96. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology. 2012;50:1-12.
97. Oleszkiewicz A, Hummel T. Whose nose does not know? Demographical characterization of people unaware of anosmia. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surg. 2019;276:1849-52.
98. Hauser LJ, Jensen EL, Mirsky DM, Chan KH. Pediatric anosmia: A case series. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2018;110:135-9.
99. Tafalla M. A world without the olfactory dimension. Anat Rec (Hoboken) 2013;296:1287-96.
100. Schriever VA, Gellrich J, von der Hagen M, Hummel T. Acquired Olfactory Dysfunction in Children and Adolescents: A Systematic Review of the Literature. Chem Senses 2018;43:571-81.
101. Senbil N, Gurer YK, Uner C, Barut Y. Sinusitis in children and adolescents with chronic or recurrent headache: a case-control study. J Headache Pain 2008;9:33-6.
102. Smith BC, George LC, Svider PF, et al. Rhinogenic headache in pediatric and adolescent patients: an evidence-based review. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:443-51.
103. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. Rhinology. 2019;57:1-41.
104. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. Lancet (London, England) 2012;380:499-505.
105. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg. 2004;130:1029-32.
106. Hill M, Bhattacharyya N, Hall TR, Lufkin R, Shapiro NL. Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004;130:171-5.
107. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. Clinical Otolaryngology 2009;34:447-54.
108. Thamboo A, Santos RC, Naidoo L, Rahmanian R, Chilvers MA, Chadha NK. Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014;140:934-9.
109. Kay DJ, Rosenfeld RM. Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;128:17-26.
110. Ni JS, Kompelli AR, Nguyen SA, Schlosser RJ, Clemmens C, Soler ZM. The Sinus and Nasal Quality of Life Survey (SN-5) in the Management of Pediatric Chronic Rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2018;111:162-9.
111. Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, Signori A, Ciprandi G. Nasal endoscopy in children with suspected allergic rhinitis. Laryngoscope. 2011;121:2055-9.
112. Eigenmann PA, Atanaskovic-Markovic M, J OBH, et al. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Section on Pediatrics and the EAACI-Clemens von Pirquet Foundation. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:195-209.
113. van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Olfactory Function in Healthy Children: Normative Data for Odor Identification. American J of Rhinology. & Allergy 2013;27:197-201.
114. Schriever VA, Mori E, Petters W, Boerner C, Smitka M, Hummel T. The "Sniffin' Kids" Test - A 14-Item Odor Identification Test for Children. PLoS ONE 2014;9.
115. Schriever VA, Agosin E, Altundag A, et al. Development of an International Odor Identification Test for Children: The Universal Sniff Test. The J of Pediatrics 2018;198:265-72.e3.
116. Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Neonatal responsiveness to the odor of amniotic and lacteal fluids: a test of perinatal chemosensory continuity.

Child Dev 1998;69:611-23.
117. Hummel T, Bensafi M, Nikolaus J, Knecht M, Laing DG, Schaal B. Olfactory function in children assessed with psychophysical and electrophysiological techniques. Behav Brain Res 2007;180:133-8.
118. Loos HM, Reger D, Schaal B. The odour of human milk: Its chemical variability and detection by newborns. Physiol Behav 2019;199:88-99.
119. van Spronsen E, Ebbens FA, Fokkens WJ. Normal peak nasal inspiratory flow rate values in healthy children aged 6 to 11 years in the Netherlands. Rhinology. 2012;50.
120. Kizil Y, Aydil U, Ceylan A, Uslu S, Basturk V, Ileri F. Analysis of choanal polyps. J Craniofac Surg. 2014;25:1082-4.
121. Otten FW, Grote JJ. Treatment of chronic maxillary sinusitis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1988;15:269-78.
122. Otten HW, Antvelink JB, Ruyter de Wildt H, Rietema SJ, Siemelink RJ, Hordijk GJ. Is antibiotic treatment of chronic sinusitis effective in children? Clinical otolaryngology and allied sciences 1994;19:215-7.
123. Iino Y, Sasaki Y, Miyazawa T, Kodera K. Nasopharyngeal flora and drug susceptibility in children with macrolide therapy. Laryngoscope. 2003;113:1780-5.
124. Don DM, Yellon RF, Casselbrant ML, Bluestone CD. Efficacy of a stepwise protocol that includes intravenous antibiotic therapy for the management of chronic sinusitis in children and adolescents. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2001;127:1093-8.
125. Chur V, Small CB, Stryszak P, Teper A. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children. Pediatric Allergy and Immunology 2013;24:33-8.
126. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;152:197-206.
127. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr., et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. Allergy Asthma Proc 2002;23:407-13.
128. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. Pediatrics 2000;105:E22.
129. Ozturk F, Bakirtas A, Ileri F, Turktas I. Efficacy and tolerability of systemic methylprednisolone in children and adolescents with chronic rhinosinusitis: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. J of allergy and clinical immunology 2011;128:348-52.
130. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD006394.
131. Shoseyov D, Bibi H, Shai P, Shoseyov N, Shazberg G, Hurvitz H. Treatment with hypertonic saline versus normal saline nasal wash of pediatric chronic sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1998;101:602-5.
132. Wei JL, Sykes KJ, Johnson P, He J, Mayo MS. Safety and efficacy of once-daily nasal irrigation for the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2011;121:1989-2000.
133. Lin SY, Baugher KM, Brown DJ, Ishman SL. Effects of nasal saline lavage on pediatric sinusitis symptoms and disease-specific quality of life: a case series of 10 patients. Ear Nose Throat J 2015;94:E13-8.
134. Cho HJ, Min HJ, Chung HJ, et al. Improved outcomes after low-concentration hypochlorous acid nasal irrigation in pediatric chronic sinusitis. Laryngoscope. 2016;126:791-5.
135. Hong SD, Kim JH, Kim HY, Jang MS, Dhong HJ, Chung SK. Compliance and efficacy of saline irrigation in pediatric chronic rhinosinusitis. Auris Nasus Larynx 2014;41:46-9.
136. Jeffe JS, Bhushan B, Schroeder JW, Jr. Nasal saline irrigation in children: a study of compliance and tolerance. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:409-13.
137. Beswick DM, Messner AH, Hwang PH. Pediatric Chronic Rhinosinusitis Management in Rhinologists and Pediatric Otolaryngologists. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2017;126:634-9.
138. Beswick DM, Ramadan H, Baroody FM, Hwang PH. Practice patterns in pediatric chronic rhinosinusitis: A survey of the American Rhinologic Society. Am J Rhinol Allergy 2016;30:418-23.
139. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. J of laryngology and otology 2017;131:523-8.
140. Vandenberg SJ, Heatley DG. Efficacy of adenoidectomy in relieving symptoms of chronic sinusitis in children. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997;123:675-8.
141. Lee CH, Hsu WC, Ko JY, Yeh TH, Lin MT, Kang KT. Revision adenoidectomy in children: a meta-analysis. Rhinology. 2019;57:411-9.
142. Ramadan HH, Tiu J. Failures of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children: for whom and when do they fail? Laryngoscope. 2007;117:1080-3.
143. Bettadahalli V, Chakravarti A. Post-adenoidectomy quality of life in children with refractory chronic rhinosinusitis. The J Laryngol Otol 2017;131:1-6.
144. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. Laryngoscope. 2008;118:871-3.
145. Ramadan HH. Safety and feasibility of balloon sinuplasty for treatment of chronic rhinosinusitis in children. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2009;118:161-5.
146. Ramadan HH, Terrell AM. Balloon catheter sinuplasty and adenoidectomy in children with chronic rhinosinusitis. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2010;119:578-82.
147. Ramadan HH, Bueller H, Hester ST, Terrell AM. Sinus Balloon Catheter Dilation After Adenoidectomy Failure for Children With Chronic Rhinosinusitis. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surg. 2012;138:635-7.
148. Soler ZM, Rosenbloom JS, Skarada D, Gutman M, Hoy MJ, Nguyen SA. Prospective, multicenter evaluation of balloon sinus dilation for treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:221-9.
149. Liu J, Zhao Z, Chen Y, Xu B, Dai J, Fu Y. Clinical curative effect and safety of balloon sinuplasty in children with chronic rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2017;100:204-10.
150. Wang F, Song Y, Zhang X, Tan G. Sinus Balloon Catheter Dilation in Pediatric Chronic Rhinosinusitis Resistant to Medical Therapy. JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surg. 2015;141:526-31.
151. Thottam PJ, Haupert M, Saraiya S, Dworkin J, Sirigiri R, Belenky WM. Functional endoscopic sinus surgery (FESS) alone versus balloon catheter sinuplasty (BCS) and ethmoidectomy: a comparative outcome analysis in pediatric chronic rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012;76:1355-60.
152. Gerber ME, Kennedy AA. Adenoidectomy With Balloon Catheter Sinuplasty: a Randomized Trial for Pediatric Rhinosinusitis. Laryngoscope. 2018;128:2893-7.
153. Ference EH, Schroeder JW, Jr., Qureshi H, et al. Current utilization of balloon dilation versus endoscopic techniques in pediatric sinus surgery. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2014;151:852-60.
154. House LK, Lewis AF, Ashmead MG. A cost-effectiveness analysis of the up-front use of balloon catheter dilation in the treatment of pediatric chronic rhinosinusitis. Am J Otolaryngol. 2018;39:418-22.
155. Lusk RP, Bothwell MR, Piccirillo J. Long-term follow-up for children treated with surgical intervention for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2006;116:2099-107.
156. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1999;125:1208-11.
157. Lusk RP, Muntz HR. Endoscopic sinus surgery in children with chronic sinusitis: A pilot study. Laryngoscope. 1990;100:654-8.
158. Hebert RL, 2nd, Bent JP, 3rd. Meta-analysis of outcomes of pediatric functional endoscopic sinus surgery. 1998;108:796-9.
159. Vlastarakos PV, Fetta M, Segas JV, Maragoudakis P, Nikolopoulos TP. Functional endoscopic sinus surgery improves sinus-related symptoms and quality of life in children with chronic rhinosinusitis: a systematic analysis and meta-analysis of published interventional studies. Clinical Pediatrics 2013;52:1091-7.
160. Jiang XJ, Guo XY, Yuan W, et al. Long-term improvements in quality of life after functional endoscopic sinus surgery for adolescents with chronic rhinosinusitis. Acta Otolaryngol. 2012;132:798-802.
161. Cornet ME, Georgalas C, Reinartz SM, Fokkens WJ. Long-term results of functional endoscopic sinus surgery in children with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Rhinology. 2013;51:328-34.
162. El Sharkawy AA, Elmorsy SM, Eladl HM. Functional endoscopic sinus surgery in children: predictive factors of outcome. Eur Arch Otorhinolaryngol 2012;269:107-11.
163. Lee TJ, Liang CW, Chang PH, Huang CC. Risk factors for protracted sinusitis in pediatrics after endoscopic sinus surgery. Auris Nasus Larynx 2009;36:655-60.

164. Chang PH, Lee LA, Huang CC, Lai CH, Lee TJ. Functional endoscopic sinus surgery in children using a limited approach. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg. 2004;130:1033-6.

165. Walner DL, Falciglia M, Willging JP, Myer 3rd CM. The role of second-look nasal endoscopy after pediatric functional endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998;124:425-8.

166. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? Archives of otolaryngology--Head Neck Surg 2001;127:188-92.

167. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg. 2005;131:267-9.

168. Bothwell MR, Piccirillo JF, Lusk RP, Ridenour BD. Long-term outcome of facial growth after functional endoscopic sinus surgery. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002;126:628-34.

169. Ramadan H, Makary C. Can computed tomography score predict outcome of adenoidectomy for chronic rhinosinusitis in children. Am J rhinol allergy 2014;28:80-2.

8. Doenças concomitantes em pacientes com rinossinusite crônica

8.1 Papel da alergia na rinossinusite crônica

8.1.1 Epidemiologia e fatores predisponentes

A contribuição da inflamação alérgica para o desenvolvimento de rinossinusite crônica (RSC), a gravidade e a resposta terapêutica ainda não são totalmente compreendidas. Parece lógico que a inflamação alérgica da mucosa nasal com edema da mucosa e depuração mucociliar tardia possa contribuir para o desenvolvimento e/ou gravidade e/ou resposta terapêutica da RSC[1-3]. Contudo, a literatura não é conclusiva sobre a contribuição da inflamação alérgica à RSC, tanto na rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsPN) quanto na rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN)[4]. Em uma revisão sistemática Wilson et al. encontraram nove artigos que examinaram a relação entre alergia e RSCsPN, com quatro artigos mostrando associação e cinco artigos sem associação.

No RSCcPN, eles identificaram 18 artigos, com dez mostrando uma associação, sete nenhum e um possível vínculo / relação. Quatro estudos compararam diretamente o papel da alergia no e no RSCsPN e, novamente, os resultados foram mistos. Nenhum artigo examinou os resultados de RSCsPN ou RSCcPN após o tratamento de alergias. Os autores concluíram que o papel da alergia no RSCcPN e no RSCsPN continua sendo controverso, com um nível muito baixo de evidência.

Desde 2014, alguns estudos dignos de nota foram publicados. Uma revisão não sistemática mais recente aponta para o fato de que diferentes fenótipos / endótipos da RSC, como rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) ou doença atópica do compartimento central[5], podem ter associações variáveis com alergia[6]. Esse ponto também foi destacado em um estudo recente do Reino Unido que analisou diferenças entre diferentes fenótipos de RSC e controles em cuidados secundários[7] e constatou que a prevalência de alergia inalatória autorreferida é de 20% no RSCcPN versus 31% no RSCcPN com a principal diferença na sensibilização ao ácaro da poeira doméstica (HDM) (9% versus 16%).

Estudos anteriores também mostraram que a alergia perene parece ser muito mais comum que a alergia sazonal em pacientes com RSC[1, 8] e que a positividade para alergia perene era um fator de risco de RSC[9, 10].

O efeito da atopia na gravidade dos sintomas da RSC não é claro. Estudos mostram que não há diferença na gravidade dos sintomas entre pacientes com ou sem atopia em pacientes com RSCcPN[2, 11-15]. Mas em pacientes com RSCsPN os resultados são mais diversos, com dois estudos recentes mostrando uma diferença[11, 16] e outros dois sem diferença[2, 13]. O Quadro 8.1.1 resume os estudos recentes após o relatório do EPOS2012 sobre a associação entre sensibilização atópica e RSC.

8.1.2 Fisiopatologia

A inflamação alérgica da mucosa nasal causa inchaço da mucosa com redução da depuração mucociliar[17, 18], o que pode contribuir para a redução da depuração de agentes pró-inflamatórios. Além disso, os pacientes com RSCcPN geralmente apresentam inflamação mediada por citocinas tipo célula T (Th2) auxiliar na mucosa nasal, que é semelhante à inflamação alérgica, particularmente em indivíduos com infiltração predominante de eosinófilos no tecido[19-21].

Recentemente, a RSC foi classificada em diferentes endotipos com base na associação com padrões inflamatórios do tipo 1 ou 2[12, 22, 23]. Da mesma forma, a alergia também é caracterizada pela inflamação do tipo 2[23], indicando a similaridade inflamatória entre alergia e RSC. No entanto, os mecanismos subjacentes de como a alergia influencia a RSC são muito diferentes (consulte também o capítulo 5.2.2.).

A rinite alérgica ocorre através da sensibilização do hospedeiro a proteínas estranhas (alérgenos) através de uma barreira mucosa via células dendríticas e linfócitos CD4 positivos, com a geração de linfócitos Th2 específicos para o antígeno e células plasmócitos secretores de imunoglobulina E (IgE). O desafio subsequente ao alérgeno através da mucosa nasal de indivíduos sensibilizados pode resultar em reticulação de IgE ligada à superfície dos mastócitos com liberação de degranulação, mediador, quimiocina e citocina, levando ao recrutamento de outras células inflamatórias. No estado não operado, os alérgenos devem ter acesso limitado à mucosa sinusal, mas certamente podem desencadear inflamação da cavidade nasal, reduzindo a drenagem sinusal.

A RSC grave geralmente não é considerada uma doença alérgica, mas a rinite alérgica coexistente pode acentuar os mecanismos inflamatórios do tipo 2 da RSC. Um estudo recente na população chinesa mostrou perfis imunopatológicos da mucosa distintos em pacientes com RSC atópica e não-atópica, sugerindo que na população chinesa a RSCsPN comórbida e a rinite alérgica (RA) podem estar mais relacionadas aos mecanismos do Tipo 2, enquanto o fenótipo RSCsPN sem RA exibe mais mecanismos não-Tipo 2[24]. Alérgenos tipicamente possuem atividade intrínseca de protease que pode interagir com células epiteliais através de três vias principais: efeitos diretos em proteínas juncionais, reação com receptores ativados por protease da superfície celular e ativação epitelial dependente do receptor toll- like 4 (TLR4)[25]. A atividade de protease dos alérgenos pode provocar a liberação de citocinas e quimiocinas de condução tipo 2 derivadas do epitélio, algumas das quais também estão implicadas na RSC. Em termos de potencial sobreposição entre a patogênese da RA e da RSC, Kouzaki et al. mostraram menor expressão do hospedeiro de dois inibidores de protease (cistatina A e SPINK5) nas células epiteliais nasais extraídas de pacientes com RSC eosinofílica em comparação com os grupos controle e RSC não eosinofílico[25].

Isso sugere que um desequilíbrio de proteases e inibidores de protease na barreira epitelial pode contribuir para a patogênese das doenças do tipo 2 em geral[26]. À medida que avançamos em nossa compreensão das interações entre a imunidade à barreira e o meio ambiente em função do tempo, a relação entre alérgenos e patogênese da RSC deve se tornar mais clara.

Tabela 8.1.1. Associação da alergia com RSC. Estudo recentes após o EPOS2012.

Autor	Pacientes	Efeito	Departamento
Benjamin et al. 2019[11]	RSCsPN RSCcPN	A prevalência de atopia foi de 52% em pacientes com RSCsPN e 76% em pacientes com RSCcPN. O paciente atópico teve doença radiológica mais exacerbada quando comparado com o paciente não atópico.	Departamento Terciário de Alergologia, ORL
Shen et al. 2019[2]	RSC	O teste ImmunoCAP foi positivo em 51% dos pacientes com RSC. A contagem de eosinófilos no sangue periférico do grupo alérgico foi maior do que no grupo não-alérgico.	Departamento de Otorrinolaringologia
Ho et al. 2019[16]	RSC	Sensibilidade a alérgenos positiva em 53% dos pacientes com RSC. Atopia foi associada com idade mais jovem no momento da cirurgia, RSCcPN, asma e RSC eosinofílica. Atopia também foi associada com aumento na severidade dos sintomas nasais e com piores escores de olfato/gustação e necessidade de assoar o nariz na população com RSC.	Grupo de Pesquisas em Rinologia e Cirurgia da Base do Crânio
Philpott et al. 2018[7]	RSCcPN RSCsPN Rinossinusite fúngica alérgica	A prevalência de alergia a inalantes auto-referida e confirmada foi de 13,1% no grupo controle, 20,3% no grupo RSCsPN, 31,0% em RSCcPN e 33,3% no grupo com Rinossinusite Fúngica Alérgica. A alergia auto-referida a ácaros e poeira doméstica foi significativamente maior em RSCcPN (16%) se comparado com RSCsPN (9%). A prevalência de sensibilidade auto-referida a aspirina foi de 2,26% no grupo controle, 3,25% no grupo RSCsPN, 9,61% em RSCcPN e 40% em pacientes com rinossinusite fúngica alergica.	Estudo Populacional
Hamizan et al. 2017[482]	Pacientes submetidos a endoscopia nasal	Edema difuso e edema polipoide demonstrou associação mais forte com alergia a aero-alérgenos.	Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Li et al. 2016[12]	RSCcPN	Pacientes atópicos eram mais jovens que pacientes não atópicos. Não houve associação entre o status da atopia com severidade da doença ou recorrência em pacientes com RSCcPN.	Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Yacoub 2015[483]	RSCcPN	60% dos pacientes eram atópicos. Pacientes com atopia tiveram maiores taxas de recorrência.	
Green et al. 2014[8]	RSC	Em pacientes com RSC, 73% tiveram positividade a pelo menos um alérgeno no teste de sensibilidade cutânea, comparados a 32% no grupo controle com urticária crônica idiopática. Alergia perene foi mais comum que alergia sazonal em RSC.	Unidade de Alergia e Imunologia Clínica

RSC, rinossinusite crônica; RSCsPN, rinossinusite crônica sem polipose nasossinusal; RSCcPN, rinossinusite crônica com polipose nasossinusal.

Em pacientes com RSCcPN, a IgE policlonal local está presente no tecido do pólipo[27-29]. Em pacientes com pólipo nasal atópico, a produção local de IgE pode ser o efeito da estimulação com alérgenos[30]. No entanto, a hiperimunoglobulinemia local também está presente em pacientes não atópicos, o que significa que níveis elevados de IgE também resultam de outras vias. As citocinas interleucina (IL) 25 e IL33 podem induzir inflamação mediada por IgE, estimulando uma fonte de células não T para produzir IL4. Alternativamente, a IgE é produzida estimulando células linfoides inatas a liberar IL4, IL5 e IL13. IL5 e IL13, nomeadamente células linfoides inatas (ILC). Sugere-se um papel dos mastócitos no aumento da inflamação eosinofílica na rinossinusite crônica[31].

8.1.2.1 Doença atópica do compartimento central e alergia na RSC

A doença atópica do compartimento central (DACC) é uma variante recentemente descrita da RSC que está significativamente associada à alergia. Em 2014, White et al. [32] apresentaram pela primeira vez alterações polipoides e edematosas na concha médio em 25 pacientes que apresentaram teste positivo para alérgenos inalantes. A etiologia proposta foi a de que o aspecto anterior da concha média é exposta a alérgenos inalantes via fluxo de ar nasal. Brunner et al.[33] mostraram similarmente uma maior associação de sensibilização a alérgenos em pacientes com alterações isoladas de concha média do que naqueles com polipose difusa. Del Gaudio et al.[18] revelaram que outras estruturas centrais, incluindo septo nasal póstero-superior, concha média e concha superior, estão envolvidas. Hamizan et al.[5] relataram que um padrão central de doença da mucosa está significativamente associado à alergia. No geral, esse padrão central de alterações inflamatórias está altamente associado à alergia. Mais estudos devem ser conduzidos para validar a etiologia e o curso clínico desse subtipo de RSC.

8.1.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Uma história sugestiva complementada pela confirmação da sensibilização pela demonstração de IgE específica de alérgenos usando teste cutâneo ou análise de sangue é tão importante em pacientes com RSC quanto em pacientes com rinite alérgica. No entanto, há uma sobreposição significativa na sintomatologia entre RSC e RA. A RA é uma doença muito prevalente (ver também 5.3.1.). Nem sempre é fácil avaliar o papel da sensibilização

a alérgenos em pacientes com RSC, especialmente em sensibilizações perenes. Em caso de dúvida, o tratamento ideal da RA parece aconselhável.

8.1.4 Tratamento

Relatórios sobre a eficácia da terapia de alergia na melhora dos sintomas e qualidade de vida de pacientes com RSC são limitados. Em geral, os princípios terapêuticos para doenças alérgicas concomitantes, como rinite alérgica, incluindo prevenção de alérgenos, farmacoterapia e imunoterapia específica a alérgenos, são relevantes em pacientes com RSC. O uso de corticosteroides nasais é a base do tratamento para pacientes com rinossinusite crônica e rinite alérgica. Um estudo observou menos melhorias nos escores de sintomas, escore de pólipo, pico de fluxo nasal e resposta geral à terapia no grupo positivo de teste cutâneo, do que no grupo negativo de teste cutâneo tratado com spray nasal de budesonida[34]. No entanto, a presença de alergia não mostrou influência no consumo cumulativo de esteroides entre a linha de base e após um ano em pacientes com RSCcPN, o que indicou que o tratamento específico da alergia em pacientes com pólipos nasais pode não ser benéfico[14]. Os estudos atuais apresentam evidências insuficientes para recomendar H1-antihistamínicos orais ou intranasais em pacientes com RSC não alérgicos (ver 6.1.8.). Uma revisão sistemática avaliando o efeito da imunoterapia não encontrou ERSC e concluiu, após destacar a escassez de dados, que existem evidências fracas para apoiar o uso da imunoterapia (TI) como tratamento adjuvante em pacientes com RSC, particularmente no período pós-operatório [35].

Em conclusão: a rinite alérgica e a RSC se beneficiam dos corticosteroides nasais. Não há evidências de qualidade suficientes para aconselhar outros tratamentos, como anti-histamínicos ou imunoterapia, em pacientes alérgicos com RSC. Mais estudos são necessários.

8.2 Imunodeficiências e seu papel na RSC

As condições associadas à imunodeficiência são de importância clínica para os rinologistas, porque alguns pacientes que apresentam RSC estavam predispostos à sua condição por um estado imunodeficiente subjacente. Condições de imunodeficiência podem fazer com que os pacientes com RSC respondam menos favoravelmente à terapêutica padrão, e alguns pacientes necessitam de tratamento de suas imunodeficiências para que a RSC seja tratada de forma ideal.

Os estados de imunodeficiência podem ser primários ou secundários a outros diagnósticos ou medicação imunossupressora. Condições de imunodeficiência primária podem ser categorizadas de acordo se a deficiência afeta as células B (imunidade humoral), T células (imunidade celular), fagócitos ou sistema complemento (ambos imunidade inata)[36]. Em alguns casos, existe uma combinação de defeitos.

A RSC está principalmente associada a condições que causam deficiência humoral e, nesta seção, a discussão sobre imunodeficiência primária será limitada a hipogamaglobulinemia[37].

8.2.1 Epidemiologia

Há boas evidências de que deficiências imunológicas são mais comuns em pacientes com RSC. Uma metanálise, que incluiu 1418 indivíduos com RSC em 13 estudos, constatou que 23% dos pacientes com RSC de difícil tratamento e 13% dos indivíduos com RSC recorrente apresentavam deficiências de imunoglobulina [38]. No entanto, muitos dos pacientes diagnosticados nas séries incluídas na metanálise apresentavam subclasse ou deficiência específica de anticorpos. Os critérios laboratoriais para o diagnóstico dessas condições e as implicações clínicas após a realização dos diagnósticos não são uniformemente aceitos. Muitos dos estudos da metanálise foram realizados em centros de referência terciários e isso pode ter influenciado a população de pacientes estudados no sentido de apresentar defeitos imunológicos subjacentes. Essas reservas à parte, é provável que a prevalência de hipogamaglobulinemia em pacientes com RSC seja muito significativamente maior do que na população em geral.

8.2.2 Fisiopatologia

A maioria dos casos de hipogamaglobulinemia é causada por mutações genéticas. A maioria dos casos é esporádica, embora uma história familiar de hipogamaglobulinemia suscite suspeitas diagnósticas. As imunoglobulinas agem primariamente opsonizando as bactérias encapsuladas e, de acordo com essa ação, pacientes com hipogamaglobulinemia tendem a ser suscetíveis a infecções por espécies de estreptococos, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* [39]. Pacientes com hipogamaglobulinemia estão predispostos a desenvolver rinossinusite, pneumonia, bronquiectasia e otite média.

8.2.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

As causas de hipogamaglobulinemia primária são:

1. Agammaglobulinemia ligada ao X
2. Imunodeficiência comum variável (ICV)
3. Deficiência seletiva de imunoglobulina A (IgA)
4. Deficiência da subclasse de imunoglobulina G (IgG)
5. Deficiência seletiva de anticorpos

Existem outras causas muito raras, como a síndrome de Good, que é ICV associada a timoma e síndrome de Hyper-IgE, na qual os pacientes apresentam eczema e furúnculos estafilocócicos. O número de causas de hipogamagloblinemia primária continua se expandindo à medida que os genótipos dessas condições são determinados[40].

A agammaglobulinemia ligada ao X apresenta infecções recorrentes no trato respiratório em meninos. Os sintomas se desenvolvem após os seis meses de idade, quando a proteção passiva contra imunoglobulinas maternas se perde.

A imunodeficiência variável comum (ICV) é mais provável que

A agammaglobulinemia ligada ao X se apresenta aos rinologistas, porque sua idade de início geralmente é na idade adulta. É diagnosticada por baixos níveis de imunoglobulina e uma fraca resposta às vacinas. Em 2015, foi publicado o Documento de Consenso Internacional sobre ICV, propondo seis critérios diagnósticos para essa condição, os quais esclareceram os aspectos clínicos e laboratoriais de seu diagnóstico[41]. Pacientes com ICV também são predispostos a algumas condições autoimunes, bem como a certas doenças malignas, como linfoma gástrico.

A deficiência de IgA é a deficiência de imunoglobulina mais comum na população em geral. A prevalência tem sido relatada variavelmente entre 1: 173 e 1: 3024 (42). A maioria dos pacientes é assintomática, mas uma deficiência de IgA parece predispor os pacientes a rinossinusite e alergias[36]. A IgG possui quatro variantes ou subclasses, cada uma com funções ligeiramente diferentes. As deficiências das subclasses são diagnosticadas quando o nível sérico de IgG é normal, mas uma ou mais das subclasses são deficientes. A determinação laboratorial (análise e valores normais) pode diferir entre os laboratórios. A deficiência da subclasse de IgG é um diagnóstico controverso e os especialistas discordam cada vez mais da importância desse achado como causa de infecções repetidas[37]. O sobrediagnóstico da deficiência da subclasse de IgG como causa da suposta imunodeficiência não é incomum e pode levar a um tratamento desnecessário a longo prazo.
A deficiência seletiva de anticorpos (SAD) é diagnosticada quando os pacientes apresentam níveis séricos normais de imunoglobulina, mas atenuam as respostas aos antígenos polissacarídeos[43]. A resposta do anticorpo a vacinas polissacarídicas, como o Pneumovax, é determinada, no entanto, os critérios de diagnóstico não são universalmente aceitos, novamente levando à possibilidade de sobrediagnóstico. A RSC secundária à hipogamaglobulinemia pode se apresentar de maneira idêntica à RSC idiopática. Isso explica por que geralmente há um longo atraso entre a apresentação inicial e o diagnóstico de uma imunodeficiência subjacente. Existem algumas características clínicas que podem elevar a suspeita: recalcitrância a tratamentos padrão (e recorrência particularmente rápida dos sintomas após a interrupção dos antibióticos) e associação com infecções do trato respiratório inferior (pneumonia, principalmente se recorrente ou bronquiectasia).

O teste da função imune em todos os pacientes que apresentam RSC é injustificado, pois é provável que produza mais resultados positivos do que falsos positivos reais. No entanto, recomenda-se que as características clínicas acima sejam usadas para identificar os pacientes que necessitam de alguma forma de teste imunológico.

8.2.4 Investigação feita por otorrinolaringologistas antes de encaminhar a imunologistas

Não está claro quanto do teste imunológico deve ser realizado pelo rinologista antes do encaminhamento a um imunologista, e essa decisão pode refletir o conhecimento e a experiência individual do rinologista. Estudos adicionais, como respostas de anticorpos a vacinas e citometria de fluxo, podem ser organizados por um especialista na interpretação desses testes. A melhor abordagem para confirmar o diagnóstico de um distúrbio de deficiência de anticorpos é a medição de títulos de anticorpos específicos ao soro (geralmente IgG) em resposta aos antígenos da vacina. Essa abordagem envolve imunizar um paciente com antígenos proteicos (por exemplo, toxóide tetânico) e antígenos polissacarídeos (por exemplo, pneumococo) e avaliar os níveis de anticorpos pré e pós -imunização[44].

Para pacientes com RSC com suspeita de imunodeficiência humoral devido às características de sua apresentação ou resposta ao tratamento, a medição dos níveis séricos de imunoglobulina é a principal investigação. Se os níveis forem normais, mas a suspeita de imunodeficiência humoral for alta, o encaminhamento a um imunologista clínico é ideal.

8.2.5 Tratamento

Para muitos pacientes com RSC que apresentam sutis deficiências humorais em testes laboratoriais, opções específicas de tratamento não estão disponíveis (como deficiência de IgA) ou podem não estar indicadas (como nas deficiências de subclasses de IgG). É de suma importância que o diagnóstico e suas implicações sejam estabelecidos em colaboração com um imunologista clínico. É possível que alguns resultados sejam superinterpretados, levando a tratamento desnecessário com reposição de IgG ou prescrição excessiva de antibióticos.

8.2.5.1 Terapia de reposição de imunoglobulina

A base do tratamento da hipogamaglobulinemia é a terapia de reposição de imunoglobulina. A fração de imunoglobulina é extraída do plasma de um grande número de doadores, de modo que a imunidade passiva a um enorme número de antígenos possa ser alcançada. A via ideal de administração (intravenosa ou subcutânea) não foi estabelecida[45]. No entanto, a decisão sobre iniciar um paciente em terapia com imunoglobulina intravenosa e a supervisão contínua desse tratamento envolveriam em quase todas as circunstâncias um imunologista clínico.
Uma série de 31 pacientes de uma única instituição, a maioria com ICV, foi acompanhada de perto. Eles tiveram menos infecções nos seios e no peito e uma redução significativa nos escores de Lund-Mackay ao receber terapia de reposição de imunoglobulina[46]. No entanto, um estudo europeu anterior não encontrou um impacto tão favorável da terapia[47].

Vários antibióticos e esquemas têm sido utilizados, e muitas vezes na metade da dose usual. Às vezes, a troca periódica de antibióticos mensalmente cada 6 meses é praticada para reduzir o desenvolvimento de resistência, mas não existem estudos que avaliaram a eficácia dessa prática[48].

8.2.5.2 Antibióticos profiláticos

Embora a antibioticoterapia de longo prazo tenha transformado os resultados em alguns tipos de síndromes primárias de imunodeficiência, ensaios controlados são poucos no contexto de hipogamaglobulinemia[48]. Um estudo observacional de longo prazo de pacientes com ICV tratados com antibióticos profiláticos, enquanto continuavam a ter infecções apesar da terapia de reposição de imunoglobulina, não conseguiu encontrar uma redução na frequência de infecções[49].

8.2.5.3 Vacinação

Verificou-se que alguns pacientes com baixos níveis de anticorpos para sorotipos pneumocócicos responderão favoravelmente às vacinações pneumocócicas conjugadas, reduzindo sua necessidade de antibióticos[50].

8.2.5.4 Cirurgia

A relativa eficácia da cirurgia no contexto de hipogamaglobulinemia comparada à RSC idiopática não foi amplamente relatada. Um estudo de caso-controle aninhado comparando o resultado da cirurgia endoscópica funcional do seio (CENS) em pacientes com RSC imunodeficiências (principalmente secundárias) e idiopáticas, constatou que os pacientes imunodeficientes refletiam tanto quanto seus controles[51].

8.2.6 RSC e deficiências imunológicas secundárias

Em um estudo relatado recentemente em pacientes que receberam rituximabe para tratamento de doenças autoimunes sistêmicas, foi observada hipogamaglobulinemia moderada a grave em 26% dos pacientes, mas aproximadamente 50% desses casos melhoraram e resolveram espontaneamente[53]. Além disso, a reposição de imunoglobulina foi iniciada em 4,2% dos pacientes devido a infecções recorrentes.

Uma revisão recente sobre as manifestações associadas ao HIV na otorrinolaringologia ressalta a alta prevalência de RSC em pacientes com HIV[54]. Esses autores também mencionam que os médicos precisam ter um alto nível de suspeita de patógenos atípicos nesse contexto clínico. Também estão em risco sobrecarga de ferro, desnutrição energético-proteica ou pacientes transplantados em profilaxia com azol[237]. O diabetes mellitus, particularmente quando mal controlado, prejudica a função imunológica e a cicatrização de feridas. No entanto, não há evidências que sugiram que seja um fator de risco para o desenvolvimento de RSC. Se o diabetes mellitus afeta o resultado após a CENS foi determinado em um estudo de controle aninhado, e verificou-se que os pacientes diabéticos se saíram tão bem no pós-operatório quanto os não diabéticos[55].

A prevalência de deficiência imunológica secundária está aumentando devido ao aumento do uso de agentes imunossupressores, como rituximab, corticosteróides e outros medicamentos [52]. O rituximabe é um anticorpo monoclonal direcionado contra CD20 que causa a depleção de células B. À medida que as indicações para o rituximabe aumentam, também aumenta a incidência de hipogamaglobulinemia induzida pelo rituximabe

8.2.7 Sumário

A RSC pode estar associada a condições primárias de imunodeficiência humoral. A maioria dos pacientes com condições significativas de imunodeficiência humoral também tem problemas associados ao trato respiratório inferior, como pneumonia recorrente.

A melhor triagem para os cirurgiões de ORL solicitarem são os níveis séricos de imunoglobulina. Testes mais sofisticados da função imunológica geralmente devem ser realizados por imunologistas clínicos, pois sua interpretação requer conhecimentos específicos. A decisão de tratar com a reposição de imunoglobulina intravenosa e a supervisão desse tratamento devem, idealmente, ser tomadas por um imunologista clínico. A influência potencial de causas secundárias de imunodeficiências (resultantes de comorbidades ou terapia imunossupressora) deve ser considerada no tratamento de pacientes com RSC.

8.3 Doenças da vias aéreas inferiores, incluindo asma e sua relação com a RSC

8.3.1 Introdução

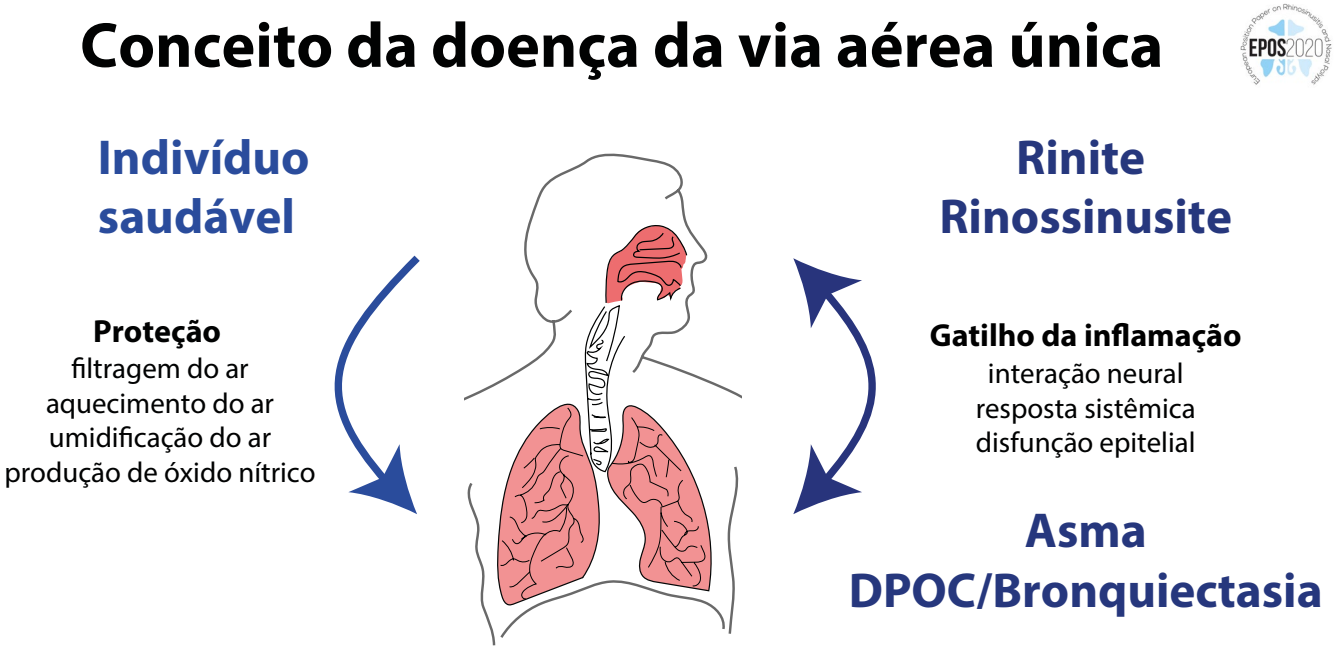
Os profissionais de saúde que lidam com a RSC perguntam proativamente sobre a presença de sintomas das vias aéreas inferiores, como tosse, chiado no peito, falta de ar e estão idealmente cientes das diretrizes diagnósticas e terapêuticas, como EPOS e GINA, para tratar de maneira ideal tanto a RSC quanto a asma[56-58].

A inflamação das vias aéreas inferiores geralmente coexiste na RSC, com até dois terços dos pacientes afetados por asma comórbida[7, 59, 60], doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou bronquiectasia[61, 62] (figura 8.3.1.). A função pulmonar em pacientes com RSC é significativamente reduzida em relação aos indivíduos que não são RSC, mesmo em pacientes que não relatam sintomas brônquicos[63]. A rinite/rinossinusite é demonstrada como a comorbidade mais prevalente da asma[64]. Pacientes com asma, DPOC e bronquiectasias têm uma prevalência relatada de RSC em até 57%[59, 65], 40%[62] e 45%[66, 67], respectivamente. O estudo HELIUS mostrou que a RSC está associada à asma de início adulto[68] e a Asthma Clinical Research Network demonstrou que a RSC está associada ao aumento do risco de exacerbação da asma[69]. Em pacientes com asma com RSC, as exacerbações agudas da RSC levam a um controle inadequado da asma[70]. A GINA 2019 recomenda a avaliação de comorbidades, incluindo RSC, em todas as etapas da abordagem terapêutica da asma[71]. A presença de rinite crônica foi associada a asma de 30 dias e readmissões hospitalárias relacionadas à DPOC, em pacientes alérgicos e não alérgicos[72]. Na DPOC, a presença de RSC afeta negativamente a gravidade da inflamação brônquica e a gravidade da DPOC[73].

Foi relatado que vários mecanismos imunes estão envolvidos na interação naso-bronquial em pacientes com doença global das vias aéreas. Tanto os pacientes com asma como os portadores de DPOC apresentam o padrão inflamatório sinonasal típico com os biomarcadores Th2 e Th2 clássicos nas secreções nasais, como observado em pacientes com rinite / RSC[26, 74]. Portanto, não é surpresa que novos tratamentos biológicos direcionados a moléculas como IL4, IL-5 e IgE na inflamação das vias aéreas superiores e inferiores são eficazes tanto na asma quanto no RSCcPN[75, 76] [77].

No campo da alergia respiratória e da asma, a interação naso-brônquica foi estudada por Braunstahl e colaboradores[78, 79], com envolvimento de um componente inflamatório sistêmico e/ou neurogênico. A via sistêmica que leva à doença brônquica v ia inflamação nasal é provavelmente facilitada pela passagem transmucosa de partículas exógenas dentre as quais são alérgenos[80] e pela disfunção da barreira epitelial nasal encontrada na rinite e na RSC[81].

Figura 8.3.1. Conceito da doença da via aérea única.



Uma via neurogênica que liga a inflamação superior e inferior foi demonstrada usando modelos animais, destacando a liberação brônquica da substância mediadora neural P nos brônquios após a ativação de uma inflamação nasal[82]. Em adição às partes neurais e sistémicas da interação nasobronquial, parece que o microbioma na cavidade sinonasal também desempenha um papel na menor inflamação das vias aéreas, como a colonização nasal com *Staphylococcus aureus* mostrou relações significativas com a prevalência da asma[83] para RSCcPN e RSCsPN. De fato, estudos em animais demonstraram o agravamento da eosinofilia brônquica pela presença nasal de enterotoxina B de *Staphylococcus aureus*[84]. A contribuição do microbioma para o desenvolvimento de asma em pacientes com RSC ainda está sob investigação[85].

Dada a conexão epidemiológica e fisiopatológica entre RSC e doença das vias aéreas respiratórias inferiores[86], o conceito de doença global das vias aéreas ganhou mais interesse, levando a melhores diagnósticos e abordagens terapêuticas em pacientes com doença global das vias aéreas[87]. Recentemente, uma simples escala analógica visual (VAS) para o total de sintomas sinonasal mostrou correlacionar-se bem com o SNOT-22 questionário, e poderia ser usada para o rastreio de RSC em pacientes de asma/DPOC[88].

O impacto da doença das vias aéreas inferiores na RSC pode ser arbitrariamente dividido em impacto na gravidade e controle da doença e nos resultados do tratamento médico e cirúrgico.

8.3.2 O impacto da cirurgia endoscópica do seio na asma/COPD

A cirurgia endoscópica do seio na asma tem sido relatada para melhorar vários parâmetros clínicos da asma[89]. Nesta metanálise, o seguimento médio em todos os estudos foi de 26,4 meses. Os pacientes relataram um melhor controle geral da asma em 76,1% [95% de intervalo de confiança (CI), 71,9% a 80,3%] dos casos. A frequência de ataques de asma diminuiu em 84,8% (CI 95%, 76,6% a 93,0%) dos pacientes e o número de hospitalizações diminuiu em 64,4% (CI 95%, 53,3% a 75,6%). O uso diminuído de corticosteroides orais foi observado em 72,8% (CI 95%, 67,5% a 78,1%) dos pacientes; o uso de corticosteroide inalatório diminuiu em 28,5% (CI 95%, 22,6% a 34,5%) e o broncodilatador diminuiu em 36,3% (CI 95%, 28,9% a 43,7%) dos pacientes. A melhora média no volume expiratório forçado previsto em 1 segundo (VEF1) foi de 1,62%, mas não foi estatisticamente significante (p = 0,877). O tratamento cirúrgico da RSC mostrou-se benéfico na asma grave, com melhor controle da asma no grupo mais grave[90]. Ao contrário da asma, atualmente, existem evidências limitadas sobre o impacto da cirurgia sinusal em pacientes com DPOC com RSC.

8.3.3 Impacto da asma/DPOC na gravidade da RSC

Os pacientes com RSC geralmente apresentam asma não controlada e a cirurgia endoscópica do seio (ESS) melhora o questionário de mini-alérgeno de qualidade de vida (AQLQ) e o teste de controle da asma (ACT)[90]. Em um estudo de larga escala sobre os resultados após a cirurgia sinusal em um centro de referência terciário[91], a asma não teve impacto no grau de controle após a CENS, enquanto a doença respiratória exacerbada por aspirina DREA (N- ERD) esteve significativamente associada a maior prevalência de RSC não controlada. Em outro estudo, com sucesso na avaliação do procedimento endoscópico modificado de Lothrop, as taxas de falha do procedimento endoscópico modificado de Lothrop foram de 8,9% para procedimentos primários e 21% para cirurgia de revisão. Também neste estudo, um dos fatores de risco para falha do procedimento Lothrop endoscópico modificado primário foi DREA[92].

Na DPOC, há uma maior ocorrência de sintomas nasais e achados patológicos na endoscopia nasal em comparação com o grupo controle, com fluxo aéreo nasal geral reduzido e aumento da resistência nasal. A opacidade patológica de um ou mais seios foi confirmada em 38% dos pacientes com DPOC[62]. Nas bronquiectasias, a RSC está associada a um maior grau de gravidade das bronquiec-

tasias, pior qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), redução na detecção do olfato, níveis elevados de marcadores inflamatórios e tempo reduzido para a primeira exacerbação[67].

8.4 Fibroce Cística

A fibrose cística (FC) é uma condição genética causada por uma mutação no gene regulador da condutância transmembrana da fibrose cística (FCTR), levando a canais de cloreto com defeito. A FC é o distúrbio autossômico recessivo letal mais frequente na população caucasiana, mas afeta todas as raças. A Irlanda e as Ilhas Faroé têm a maior prevalência de FC no mundo, respectivamente, com 68 por 100.000 (1: 1461) na Irlanda[93] e 56 por 100.000 (1: 1775) nas Ilhas Faroe[94]. O gene FCTR codifica o canal de cloreto dependente de AMPc, e um defeito no gene resulta em transporte anormal de cloreto e sódio através da célula. Como consequência, as secreções das vias aéreas contêm uma menor concentração de sal, fazendo com que as secreções tenham mais que o dobro da viscosidade das secreções de um indivíduo não-FC. O muco é assim desidratado e pegajoso, o que reduz a depuração mucociliar e promove infecções; mais severamente que conduz a um aumento da susceptibilidade de infecções bacterianas nas vias aéreas inferiores, com as bactérias gram-negativas FC-patogénico, particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, Achromobacter xylosoxidans, e Burkholderia cepacia, causando declínio progressivo da função pulmonar e, finalmente, morte. O *Staphylococcus aureus* encontrado no início da infância é geralmente considerado relacionado a maus resultados clínicos. Cepas resistentes à meticilina também são encontradas e têm sido associadas à piora da progressão da doença pulmonar. Frequentemente, as bactérias gram-negativas tornam-se os patógenos dominantes na idade adulta. Se não for esse o caso,o Staphilococus aureus é a bactéria patogênica, frequentemente presente como um infecção crônica das vias aéreas superiores e inferiores. Um objetivo importante no tratamento de pacientes com FC é, portanto, prevenir ou retardar infecções pulmonares crônicas. Prevenir a infecção pulmonar crônica é, no entanto, difícil de alcançar e a grande maioria dos pacientes com FC foi colonizada ou infectada ao atingir a idade adulta[95].

Existe uma alta concordância de bactérias cultivadas a partir dos seios paranasais (com base em irrigações, cotonetes ou biópsias de mucosa) e dos pulmões [96].

Com o tempo, *P. aeruginosa* desenvolve traços fenotípicos comuns, incluindo a conversão em variantes mucoides produtoras de alginato, taxas de crescimento reduzidas e perda da produção de fatores de virulência, detecção de quorum e motilidade. As infecções geralmente se originam nos seios paranasais e podem ser responsáveis pela colonização pulmonar inicial e temporária ou pelas infecções pulmonares crônicas em pacientes com FC[97-99]. Presume-se que este último seja devido a um ambiente vantajoso nas secreções de seio de FC de uma maior proporção de imunoglobulina IgA:IgG, inflamação reduzida[100], baixa concentração de oxigênio[101], formação de biofilme bacteriano[102] e menor eficácia de biodisponibilidade aos antibióticos intravenosos no pulmão[103]. Além disso, é difícil de erradicar a presença de colônicas bacterianas intramucosas[104].

A polipose nasal bilateral em crianças é frequentemente uma indicação clínica da FC[111]; a polipose nasal em pacientes com FC torna-se mais comum à medida que as crianças envelhecem, com uma prevalência de até 50% em adolescentes[112].

Anatomicamente, os pacientes com FC geralmente apresentam seios hipoplásicos, independentemente da cirurgia anterior. Um estudo em pacientes adultos com FC demonstrou que 66% dos seios frontais eram aplásicos ou hipoplásicos[105]. Mucocele frequentemente levando a pioceles e esclerose óssea são comuns, bem como padrões inflamatórios típicos, como RSCcPN, inchaço e inchaço da mucosa, ou até mesmo falta da parede nasal lateral[105]. A maioria dos pacientes com FC apresenta achados característicos de CT desde a infância[106], portanto, o sistema de pontuação de Lund-Mackay pode não ser de uso ideal. Sistemas alternativos de pontuação de CT para endereçamento da FC, como proposto por Eggesboe[107], Sheikh[108] ou Rasmussen[109], podem ser mais úteis.
Apenas 7% dos pacientes com FC estão livres de alterações inflamatórias na histologia sinonasal[110].
Os pólipos nasais na FC tendem a ser mais neutrofílicos e menos eosinofílicos em comparação com a população não-FC[113]. Pacientes com FC provavelmente subnotificarão seus sintomas de RSC[114, 115]. Várias medidas de desfecho relatadas pelo paciente (PROM) concluem que os pacientes com FC apresentam sintomas de RSC, entre os quais dois terços cumprem os critérios da EPOS[116, 117]. Indivíduos portadores de um gene FCTR defeituoso podem estar mais predispostos a desenvolver RSC. Os sintomas incluem corrimento nasal espesso, corrimento pós-nasal, bloqueio nasal, pressão facial e diminuição do olfato[118]. Existe uma forte associação entre estado nutricional e função pulmonar na FC, e sabe-se que uma diminuição do olfato influencia o estado nutricional em pacientes não-FC. Inexplicavelmente e em contraste com pacientes com discinesia ciliar primária, pacientes com FC apresentam menor incidência de otite média em comparação com a população em geral[119]. Vários estudos investigaram uma correlação entre o genótipo da FC e a gravidade da doença sinonasal, no entanto, resultados conflitantes foram encontrados[120, 121]. Pacientes heterozigotos para mutações no gene FCTR podem estar em risco aumentado de RSC. No entanto, as evidências sobre uma associação entre pacientes heterozigotos e RSC são escassas. Calton et al. argumentaram em seu estudo que tratava a RSC em um ambiente universitário que os heterozigotos da FCTR apresentam risco significativamente maior de RSC e que também apresentam seios paranasais menores[120, 121].

8.4.1 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

O diagnóstico de FC é um processo de várias etapas, que envolve um teste de cloreto no suor, análise genética e avaliação clínica [122]. O diagnóstico da FC é feito quando o paciente apresenta apresentações clínicas da doença e evidência de um canal FCTR com defeito.

Tabela 8.4.1. Classes de mutações de CFTR.

Classes de mutações de CFTR	Descrição	Exemplo de mutação
Classe I	Nenhuma proteína CFTR sendo formada	G542X
Classe II	Transporte incorreto de CFTR até a superfície celular	F508del
Classe III	"Mutações de portão" - a probabilidade de abertura dos canais é afetada	G551D
Classe IV	A condutância dos canais é reduzida	R117H
Classe V	A síntese dos canais é reduzida	A455E
Classe VI	A estabilidade dos canais CFTR é reduzida	r-delta-F508

A detecção precoce realizada pela triagem pode prevenir a desnutrição e atrasar as infecções pulmonares iminentes, e vários estudos comprovaram que o programa nacional de triagem melhora a sobrevida e reduz a morbidade em pacientes com FC[123-125].

Na parte ocidental do mundo, foram implementados programas nacionais de rastreamento de doenças genéticas específicas, incluindo FC, para recém-nascidos.

Testes de diagnóstico/possíveis testes:

- **Triagem neonatal:** o teste de puntura no calcanhar (teste do pezinho) é realizada nos primeiros dois dias após o nascimento e é testada para níveis elevados de tripsinogênio imunorreativo, uma enzima pancreática. Um nível elevado de tripsinogênio imunorreativo é sugestivo de FC. No entanto, o tripsinogênio imunorreativo também pode ser elevado devido a outras etiologias, por exemplo, prematuridade, parto estressante ou se uma pessoa é portadora do gene da fibrose cística. Por esse motivo, o teste de triagem deve ser seguido de um teste de diagnóstico antes que o diagnóstico de FC possa ser realizado.
- **Teste genético:** é possível testar mutações no gene FCTR através de um exame de sangue ou células retiradas de um cotonete. A identificação de duas mutações causadoras de doenças no gene FCTR confirma o diagnóstico. A especificidade e a sensibilidade são estimadas em alta quando duas mutações causadoras de doenças são identificadas. No entanto, um teste genético positivo é acompanhado por um teste de cloreto de suor.
- **Teste de cloreto de suor:** mede a quantidade de cloreto no suor. Uma quantidade maior de cloreto no suor (> 60 mmol/l) comparada aos valores normais indica um diagnóstico de FC. O teste é feito colocando uma solução no antebraço ou na coxa e estimulando com uma corrente elétrica suave para produzir transpiração. O teste é bem tolerado, com apenas um pequeno desconforto relatado.

8.4.2 Patofisiologia

As mutações no FCTR podem ser agrupadas em seis classes (consulte a Tabela 8.4.1.), todas as quais alteram a função dos canais do FCTR e causam a FC. As mutações de classe I resultam em nenhuma proteína FCTR funcional sendo produzida. A classe II é a forma mais comum de mutações e resulta em tráfego incorreto do FCTR para a superfície celular. A classe III é uma mutação bloqueadora e afeta a probabilidade de abertura dos canais, e as mutações da classe IV reduzem a função do canal FCTR diminuindo a condutância do canal. As mutações de classe V reduzem a síntese dos canais e a classe VI diminui a estabilidade da FCTR[126]. A mutação mais frequentemente observada é a ΔF508, uma mutação de classe II, mas foram identificadas aproximadamente 2000 mutações diferentes. A presença de duas mutações de classe I, II ou III é classificada como genótipo de alto risco, enquanto pelo menos uma mutação de classe IV ou V é classificada como genótipo de baixo risco. Os genótipos de alto risco tem sido associados a sobrevida significativamente pior e menor função pulmonar em comparação com o genótipo de baixo risco[127].

Como mencionado acima, o efeito dos genótipos na doença sinonasal é controverso. Ferril et al.[128] revisaram retrospectivamente a doença nasossinusal em pacientes com FC e encontraram uma diferença significativa na gravidade da doença nasossinusal ao comparar pacientes com genótipos de alto risco com genótipos de baixo risco. Eles descrevem como os genótipos de alto risco foram associados ao aumento da incidência de hipoplasia / aplasia e esclerose óssea avaliadas por tomografias computadorizadas. Abuzeid et al.[129], por outro lado não demonstraram pior doença sinonasal com genótipos de alto risco em comparação com genótipos de baixo risco, quando revisaram retrospectivamente pacientes com FC, avaliando os escores SNOT-22, escores de endoscopia nasal e escores de estadiamento da CT. O receptor gustativo T2R38 mostrou desempenhar um papel importante na detecção e eliminação de organismos gram-negativos[130].

Polimorfismos não funcionais no gene T2R38 se correlacionam com a gravidade da doença sinusal em pacientes com mutação homozigótica deltaF508 [131].

Marcadores genéticos como um indicador prognóstico da gravidade da RSC em pacientes com FC, bem como uma ferramenta de diagnóstico que pode auxiliar no tratamento personalizado de pacientes com FC, podem potencialmente melhorar a QoL sinonasal em pacientes com FC, além de minimizar tratamentos médicos desnecessários. Estudos adicionais sobre o uso de marcadores genéticos para avaliar a doença sinusal em pacientes com FC são necessários e podem eventualmente auxiliar em futuras modalidades de tratamento.

8.4.3 Tratamento

8.4.3.1 Terapia de genes

Atualmente, o tratamento da FC é sintomático e o tratamento do defeito genético subjacente e, portanto, a cura da doença ainda não foi possível.

A restauração do FCTR e sua função, transferindo versões corretas do gene FCTR para as vias aéreas, pode ser um primeiro passo na terapia gênica. Uma substituição de FCTR por um gene seria um tratamento eficaz da FC, independentemente da classe de mutação genética subjacente.
A entrega do gene FCTR através do vírus adeno-associado até agora foi demonstrada apenas em um modelo de porco[132]. São necessários mais estudos com outros vetores gênicos e modelos in vivo.

Até o momento, não existe terapia genética aprovada pela FDA.

8.4.3.2 TgAAV-FC

TgAAC-FC, um vetor viral/gene do regulador da condutância transmembrana da fibrose cística adeno-associada (FCTR) / construção de gene, foi sugerido como um agente terapêutico para o tratamento de doença sinusal em pacientes com fibrose cística. No entanto, nenhum efeito significativo do TgAAC-FC foi encontrado até o momento, e o estudo mais recente sobre o efeito do TgAAC-FC tem mais de 17 anos[133]. A evidência científica do uso de TgAAC-FC no tratamento da doença sinusal não está disponível no momento.

8.4.3.3 Ivacaftor

O Ivacaftor é um agente terapêutico baseado em genes aprovado, pelo Food and Drug Administration dos EUA e Agência Europeia de Medicamentos para o tratamento de pacientes com mutações específicas na FC. O Ivacaftor é um potenciador de FCTR, que aumenta a probabilidade de abertura dos canais de FCTR na superfície da célula, aumentando assim o fluxo de íons através do canal[134]. O Ivacaftor é aprovado para o tratamento de várias mutações de classe III (G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N e S549R) e para o tratamento de uma mutação de classe IV (R117H)[135, 136].
Recentemente, foi demonstrado em pacientes com FC que a proteína de transporte intraflagelar, IFT88, acumula-se anormalmente na região basal do corpo em células epiteliais respiratórias ciliadas. O último demonstra um novo mecanismo fisiopatológico intracelular potencial; e de interesse em pacientes com FC que receberam ivacaftor, foi obtida uma normalização da localização da IFT88[137]. O Ivacaftor demonstrou melhorar a função pulmonar em pacientes com FC[138, 139] e recentemente demonstrou vários outros efeitos benéficos não direcionados, incluindo um impacto benéfico na rinossinusite crônica. Foi comprovado que o Ivacaftor melhora a QoL rinológica em pacientes com FC avaliados pelo SNOT-20[140]. Além disso, vários relatos de casos documentam a reversão da doença sinusal em pacientes com FC após o tratamento com Ivacaftor com achados tomográficos normalizados da doença sinusal com FC e sintomas resolvidos do seio[141, 142]. O Ivacaftor também demonstrou aumentar o efeito de alguns antibióticos, incluindo a ciprofloxacina[143] e até exibe propriedades antibacterianas em si[144].
Estudos adicionais sobre terapia combinada e o efeito específico do Ivacaftor na rinossinusite crônica in vivo são necessários.

8.4.3.4 Tezacaftor / Ivacaftor

O Tezacaftor é um corretor seletivo de FCTR que facilita o transporte celular de FCTR e restaura a proteína FCTR na posição correta na superfície celular. Tezacaftor em combinação com Ivacaftor foi aprovado para o tratamento de pacientes com mutações F508del, uma mutação tipo II[145].

8.4.3.5 Mucolítico

Assim como em pacientes com RSC sem FC, o tratamento dos sintomas sinonasais começa com a terapia médica antes da intervenção cirúrgica[146].

8.4.3.5.1 Dornase alfa (rhDNAse)

A irrigação nasal combinada com a dornase alfa inalada como aerossol vibratório demonstrou ser ainda mais eficiente do que apenas a irrigação nasal[147]. Por outro lado, o uso de solução salina hipertônica não agrega benefícios significativos[148].

8.4.3.5.2 Antimicrobianos tópicos

O uso de antibióticos tópicos correlaciona com melhoria no sintoma e a pontuação endoscópica em estudos não controlados e é seguro[149, 150]. Com relação ao tratamento pós-cirúrgico, a maioria dos estudos utiliza antibióticos tópicos e/ou sistêmicos. No entanto, infecções recorrentes são frequentemente vistas. A instalação de antibióticos reabsorvíveis / bacteriófagos / medicamentos moduladores de FCTR / Poloxamer/etc pode ajudar a erradicar bactérias após a cirurgia[151-153].

8.4.3.5.3 Outro tratamento

Há um alto nível de evidência de que irrigações nasais de alto volume com solução salina aliviam os sintomas em pacientes com FC, e o procedimento é bem tolerado.
Os efeitos dos esteroides tópicos como tratamento médico para RSC em pacientes com FC são controversos.

Uma revisão da Cochrane (incluindo um estudo controlado por placebo) concluiu que os esteróides tópicos para polipose nasal não têm efeito significativo nos escores subjetivos dos sintomas nasais, mas são eficazes na redução do tamanho dos pólipos nasais[154].

Uma revisão sistemática abordando o efeito de esteroides tópicos na RSC em pacientes com FC, no entanto, incluindo ensaios não controlados por placebos, demonstrou benefícios significativos no tratamento da RSC[155]. Não há estudos que abordem o impacto nos sintomas sinonasais em pacientes com FC com esteroides sistêmicos.

8.4.3.6 Cirurgia

A RSC entre pacientes com FC é frequentemente refratária à terapia médica e, portanto, a cirurgia sinusal é frequentemente recomendada. A cirurgia endoscópica do seio em crianças e adultos com FC é um procedimento seguro, apesar das variações anatômicas nos pacientes[156]. Vários relatos demonstraram que a cirurgia sinusal reduz os sintomas nasossinusais em pacientes com FC, em-

bora isso geralmente seja apenas uma melhora temporária com a necessidade de cirurgia de revisão. Em um estudo que incluiu 106 pacientes com FC, a necessidade de cirurgia de revisão foi de 28% nos três anos seguintes à cirurgia[157]. Ao descrever os procedimentos cirúrgicos, vários estudos relataram que era necessário realizar uma cirurgia mais extensa, por exemplo, etmoidectomia total, maxilectomia medial[158] e vários procedimentos Draf. Recomenda-se também a cirurgia sinusal em pacientes com FC sem infecção pulmonar crônica ou com pulmão transplantado, a fim de tentar erradicar bactérias gram-negativas nos seios paranasais, evitando ou impedindo a recolonização dos pulmões[157, 159]. Nesses casos, é importante abordar todos os seios paranasais independentemente dos achados pré-operatórios da CT, com o objetivo de estender o tempo para a infecção pulmonar[109], embora mesmo após a cirurgia sinusal os seios nem sempre sejam fáceis de alcançar com a medicação local[160]. Crianças com FC submetidas a cirurgia sinusal podem apresentar alguma melhora nos parâmetros da função pulmonar, embora essa alteração possa ser temporária e não uniforme[120]. Para concluir, vários estudos avaliaram o efeito da cirurgia sinusal na função pulmonar com conclusões divergentes. Ao avaliar os relatórios, é importante levar em consideração o status de infecção pulmonar pré-operatória, a extensão da cirurgia sinusal, o tratamento pós-operatório e ter em mente que o curso natural da FC está diminuindo a função pulmonar.

A detecção precoce de bactérias gram-negativas do seio é um passo importante para erradicar as bactérias e evitar uma infecção bacteriano crônica do seio.

Culturas do meato médio, culturas de lavagens nasais, aumento de anticorpos contra P. aeruginosa e declínio da função pulmonar indicam infecções nos seios. No entanto, bactérias gram-negativas também são detectadas nos seios paranasais durante a cirurgia em pacientes com FC, apesar das culturas negativas pré-operatórias obtidas no meato médio ou nas lavagens nasais[161, 162]. A importância da diversidade microbiana ainda é desconhecida.

8.5 Discinesia Ciliar Primária (DCP)

8.5.1 Epidemiologia e fatores predisponentes

A discinesia ciliar primária (DCP), uma coleção de distúrbios hereditários raros que afetam os cílios móveis, foi inicialmente denominada 'síndrome dos cílios imóveis'[163]. Posteriormente, descobriu-se que os cílios não eram completamente imóveis e o nome foi alterado para discinesia ciliar primária para distingui-la das causas secundárias adquiridas[164]. No final dos anos 90, foram identificadas várias variantes de genótipo para DCP. Apesar da diversidade de mutações que podem causar DCP, as apresentações clínicas tendem a ser consistentes para todos os pacientes - tosse produtiva, rinite e infecções respiratórias superiores e inferiores recorrentes[165]. Pacientes com DCP apresentam comprometimento da depuração mucociliar, o que leva a um risco elevado de desenvolver infecções respiratórias recorrentes desde o nascimento[166]. É difícil estimar a incidência e prevalência precisas de DCP, pois não existem critérios clínicos e paraclínicos específicos para a doença[167]. Assim, os registros epidemiológicos atuais para DCP podem ser amplamente subestimados devido à ausência de um único teste de diagnóstico 'padrão ouro'[168, 169].

A prevalência estimada atual de DCP é de 1: 1530.000 nascidos vivos[170].

Em 2010, Kuehni et al. realizaram uma grande pesquisa internacional com 1.192 pacientes pediátricos de 26 países europeus e relataram uma incidência de DCP de 1 por 10.000 a 20.000 nascimentos[171]. Com a consanguinidade como fator de risco para DCP, existe alta prevalência na comunidade paquistanesa no Reino Unido (1: 2265) [172] e nas comunidades amish e menonita nos Estados Unidos[173]. Embora existam grandes discrepâncias nos dados epidemiológicos para DCP, o desafio de confirmar DCP é apreciado em todos os estudos, com práticas de diagnóstico possivelmente contribuindo para estimativas imprecisas. Mirra et al. apóie isso demonstrando que

Pontos-chave / O que há de novo desde o EPOS 2012

1. Existe uma elevada concordância entre bactérias isoladas nos seios paranasais (baseado em irrigações, swabs ou biopsias de mucosas) e nos pulmões[96].
2. No mundo ocidental, programas de triagem neonatal para desordens genéticas, incluindo fibrose cística, tem sido implementados..
3. Polimorfismos não-funcionais no gene T2R38 se correlacionam com severidade da doença nasossinusal em pacientes com a mutação homozigótica ΔF508.
4. Ivacaftor é um agente terapêutico geneticamente baseado, aprovado pelo FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos, para o tratamento de pacientes com mutações específicas de fibrose cística. Ivacaftor é um potenciador CFTR, que aumenta a probabilidade de abertura dos canais CFTR na superfície celular, aumentando o fluxo de íons através desses canais.
5. Ivacaftor mostrou-se eficaz na melhora da qualidade de vida relacionada ao nariz e seios paranasais, avaliado pelo SNOT-20, em pacientes com fibrose cística.
6. Tezacaftor em combinação com Ivacaftor foi aprovado para o tratamento de pacientes com mutação F508del, uma mutação tipo II.
7. O uso de antibióticos tópicos se correlaciona com melhora nos sintomas e no escore endoscópico em estudos não-controlados e é seguro.
8. Alguns estudos recomendam que cirurgia nasossinusal seja realizada em pacientes com fibrose cística com infecção crônica dos pulmões ou com pulmão transplantado, para que sejam erradicadas as bactérias Gram negativas dos seios paranasais, com isso prevenindo re-colonização dos pulmões.

muitos pacientes têm um número extraordinário de consultas médicas (50-100) antes do diagnóstico de DCP. Com isso, estimaram a idade média na Europa para o diagnóstico em 5,3 anos[174].

8.5.2 Fisiopatologia

A DCP é causada principalmente por mutações nos genes que afetam a motilidade dos cílios[175] e é herdada principalmente de maneira autossômica recessiva, tornando o histórico familiar de DCP e a consanguinidade entre os ascendentes fortes fatores de risco. Existem mais de 35 genes causais identificados[176], aumentando o desafio de detectar efetivamente o DCP em um estágio inicial[177].

Os cinco genes mais comumente mutados são DNAH5; DNAH11; DNA I1; CCDC39; CCDC40, mas mais de 20 outros genes estão associados a grupos étnicos específicos e regiões geográficas.

Knowles et al. estima que dos 35 genes DCP publicados, 65-70% dos pacientes com DCP têm duas mutações em um desses genes[178]. Dado que os cílios têm muitas funções importantes no corpo, os defeitos nessas estruturas se manifestam em um amplo espectro de doenças. As condições associadas de DCP incluem hidrocefalia[169], doença renal policística[168, 169], atresia biliar[169], escoliose (5% -10%)[178], imunodeficiência humoral (6,5%), doença cardíaca congênita (5%) e retinite pigmentosa[169]. Situs inversus (ou seja, síndrome de Kartagener) existe em aproximadamente metade de todos os casos de DCP. Homens e mulheres diagnosticados com DCP geralmente apresentam com distúrbios de fertilidade devido ao processo reprodutivo em grande parte dependente da função ciliar[169, 176].

A DCP tem uma forte associação com a história de rinossinusite crônica (RSC).

A DCP tem forte associação com história de rinossinusite crônica (RSC), pois faz parte do descritor da tríade inicial. Em uma avaliação crítica da doença sinonasal em 64 adultos com DCP, todos os pacientes relataram história de RSC[179]. A DCP está associada ao RSCcPN em 15%[168] a 30% dos pacientes[180] e é comum em crianças com RSC. A DCP também predispõe a infecções bacterianas comumente incluindo *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*[181], *Streptococcus pneumoniae*[182] e *Pseudomonas aeruginosa*[183, 184]. Confirmando esses achados, uma metanálise de 2017 de 46 estudos (1823 pacientes) com DCP ou FC concluiu que os organismos mais comuns encontrados nos seios nasais de pacientes com DCP eram *H. influenza,* seguidos por *S. pneumoniae* e P. aeruginosa[185].

A bacteriologia das vias aéreas superiores espelhava os organismos recuperados nas vias aéreas inferiores dos pacientes com DCP[186, 187].

8.5.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Na ausência de critérios clínicos e paraclínicos rígidos para o diagnóstico de DPOC, a confirmação do diagnóstico de DCP com exame clínico é um desafio, pois sintomas característicos como rinite, otite média secretora, tosse e bronquite recorrente são frequentemente observados em pacientes negativos para DCP [188]. Eles frequentemente têm uma história clínica de doença das vias aéreas inferiores e quase sempre rinite crônica. Esses sintomas podem se manifestar como secreção nasal, dor facial episódica e anosmia[188].

Sempre que os pólipos nasais são evidentes na endoscopia nasal de uma criança, o diagnóstico de DCP ou FC deve ser considerado.

Lucas et al.[189] fornecem um conjunto condições que apoiam os testes de diagnóstico de DCP:

1. Situs inversus mais sintomas respiratórios ou nasais
2. Desconforto respiratório neonatal de causa desconhecida
3. Irmão com discinesia ciliar primária (DCP), principalmente se sintomático
4. Tosse longa e úmida da vida cotidiana (nota: talvez suprimida pela criança e pouco reconhecida pelos pais)
5. Se estiver considerando testar a fibrose cística, considere também o teste da DCP, principalmente se houver rinite, rinossinusite ou muco no ouvido.
6. Bronquiectasia inexplicada
7. Otite média com efusão associados a sintomas das vias aéreas inferiores e superiores
8. Doença cardíaca associada à heterotaxia, se houver suspeita de problemas respiratórios, nasais ou no ouvido

8.5.3.1 Microscopia

Deve-se notar que os cílios podem parecer normais em pacientes que apresentam sintomas fortemente sugestivos de DCP devido a mutações que podem resultar em estrutura normal.

Os recentes avanços da tecnologia melhoraram significativamente as abordagens de diagnóstico do DCP. Uma análise microscópica eletrônica dos cílios pode fornecer informações valiosas sobre a ultraestrutura e função ciliar [188, 190]. No entanto, deve-se notar que os cílios podem parecer normais em pacientes que apresentam sintomas fortemente sugestivos de DCP devido a mutações que podem resultar em estrutura normal. Em uma biópsia epitelial respiratória com microscopia eletrônica (EM), axonemas ciliares podem ser examinados quanto a defeitos nos braços de dineína externa e interna, raios radiais e/ou microtúbulos centrais [189, 191]. Essa técnica é sensível a 70% de todos os casos de DCP[192]. Para avaliar a forma de onda dos cílios, a videomicroscopia de alta velocidade pode ser utilizada para confirmar a DCP. Embora a tecnologia exija pessoal experiente para operar, a videomicroscopia de alta velocidade é recomendada como parte de um painel de testes de diagnóstico DCP[168] - embora o número de centros que possam realizar isso em todo o mundo seja limitado. Os cálculos da frequência de batimento ciliar e a avaliação visual do movimento ciliar sem dispositivos de gravação de alta velocidade são desencorajados devido ao alto potencial de resultados falso-positivos e falso-negativos[168]. Vários centros altamente especializados são capazes de cultivar culturas respiratórias

primárias em uma interface com líquido ar (ALI), com posterior análise do movimento ciliar como uma abordagem alternativa para avaliar a disfunção dos cílios[193].

8.5.3.2 Genética

Para testar uma deficiência em proteínas ciliares específicas, como DNAH5, DNAI2, DNALI1 e RSPH4A / RSPH1 / RSPH9, o teste de imunofluorescência pode ser realizado. A coloração dessas proteínas pode produzir resultados quantitativos e qualitativos para determinar se as deficiências de proteínas ciliares explicam o fenótipo de um paciente com suspeita de DCP. O teste genético também é recomendado como parte de um painel de testes de diagnóstico de DCP e melhorou bastante a capacidade de diagnosticar DCP. Atualmente, com 35 genes conhecidos por sustentar a fisiopatologia da DCP, um painel multigênico de 19 desses genes pode ser realizado, e isso está se tornando mais acessível, como vários estudos clínicos. Os laboratórios e as empresas aprovadas por CLIA (Alterações de melhoria de laboratório) começaram recentemente a oferecer esses serviços[178]. Tradicionalmente, os custos dos testes genéticos variavam de US$ 1.500 a US$ 4.500[168], o que pode ter desencorajado muitas pessoas a serem transferidas. Os testes do painel genético podem incluir análise proteica completa do regulador transmembranar da fibrose cística[168].

8.5.3.3 Óxido nítrico nasal exalado

Vários estudos demonstraram que os níveis de produção de óxido nítrico exalado (NO), particularmente nasal (NO) (nNO), são baixos em pacientes com DCP[176, 190]. O NO nasal pode então servir como um bom marcador diagnóstico na avaliação de pacientes com sintomas sugestivos de DCP. Embora alguns pacientes com DCP tenham demonstrado níveis normais de NO, um NO nasal alto ou normal pode ajudar os médicos a excluir a DCP como um diferencial, especialmente em pacientes com histórico clínico pouco sugestivo de DCP[194]. Noone et al. mostraram em um delineamento experimental envolvendo 110 pacientes que havia uma diferença significativa nos níveis de NO observados entre pacientes com DCP (n = 78) e o grupo controle normal. As medidas de NO para o grupo DCP tiveram uma separação clara das medidas dos sujeitos de controle saudáveis, com um número de gravações abaixo de 100 nl / minuto[190]. Embora o mecanismo de baixo nNO no DCP não seja bem conhecido[195], as medidas do nNO são recomendadas como parte de um painel de testes de diagnóstico para DCP em adultos e crianças com idade ≥5 anos[196].

Um valor de corte de NO nasal <77 nl / min pode permitir a detecção de DCP com sensibilidade e especificidade de 98% e> 99%, respectivamente, após exclusão de fibrose cística e infecções respiratórias virais agudas[168].

8.5.3.4 Radiologia

A avaliação radiográfica de pacientes com DCP demonstra que os seios paranasais opacificados nas tomografias são muito comuns e hipoplasia ou aplasia dos seios frontais ou esfenoides é encontrada em> 50% dos pacientes adultos com DCP [197].

8.5.4 Tratamento

Evidências de alto nível no manejo de pacientes com DCP são fracas, com os protocolos de tratamento atuais adotados principalmente em estudos de FC ou derivados de pequenos estudos observacionais com período de acompanhamento limitado. Após o diagnóstico, é encorajado o estabelecimento de um relacionamento de longo prazo com o otorrinolaringologista. Os pacientes pediátricos com DCP são aconselhados a visitar um otorrinolaringologista pediátrico a cada seis meses[168, 188], enquanto os pacientes adultos devem visitar seus otorrinolaringologistas quando necessário[168].

Demonstrou-se que a terapia prolongada com macrolídeos produz uma melhora acentuada na sintomatologia da DCP devido às propriedades anti-inflamatórias e mediadoras do antibiótico[180].

A terapia conservadora da RSC na DCP concentra-se no alívio dos sintomas. As opções terapêuticas incluem a irrigação sinonasal com solução salina, esteroides tópicos e antibióticos a longo prazo. No entanto, nenhum estudo prospectivo até o momento avaliou o tratamento médico da RSC na DCP. Presumivelmente, a irrigação sinonasal com solução salina é um método seguro para eliminar a mucostase nas vias aéreas superiores como resultado da diminuição da depuração mucociliar. Os corticosteroides intranasais têm um efeito positivo na RSC em geral e também podem reduzir a inflamação na DCP. No entanto, a terapia de inalação com esteroides não é recomendada para o tratamento da inflamação das vias aéreas inferiores na DCP, exceto em pacientes com asma concomitante.

A intervenção cirúrgica (CENS) pode ser necessária quando a terapia médica falhar. Algumas séries de casos menores e séries de casos retrospectivas[198, 199] e um único estudo prospectivo[200] avaliaram os benefícios potenciais do tratamento da RSC com CENS na DCP e todos esses estudos mostram consistentemente benefício subjetivo. No entanto, mais estudos controlados e randomizados são necessários para delinear os efeitos da cirurgia e terapia adjuvante.

Pontos-chave / O que há de novo desde o EPOS 2012

1. O número de loci genéticos contribuindo para discinesia ciliar primária expandiu-se para mais de 35.
2. Os critérios diagnósticos agora incluem óxido nítrico nasal.

8.6 Rinossinusite Fúngica

Os fungos são onipresentes em nosso ambiente e, com avaliações dedicadas, podem ser encontrados no muco nasal de quase todos os seios saudáveis e doentes[201]. No entanto, existem várias formas de doença sinusal associadas aos fungos como patógenos. Em essas situações, ao invés dos fungos determinarem o processo da doença, é geralmente o estado imunitário do hospedeiro que determina a apresentação clínica (figura 8.6.1.). A definição e categorização de rinossinusite fúngica ainda são controversas, mas o sistema mais aceito divide os pacientes com imunidade normal e pacientes imunocomprometidos[202]. Para um paciente com um estado imunocompetente, os fungos se tornam patóge-

nos quando não podem ser eliminados pela ação mecânica do muco. Ao contrário do material inerte e inviável que se deposita na camada de muco, os fungos podem se multiplicar e criar uma bola ou concretização de hifas fúngicas. Quando isso ocorre, torna-se uma concreção fúngica e é amplamente chamada de bola fúngica. As bolas fúngicas dos seios eram anteriormente chamadas de 'micetoma'. As hifas fúngicas não são invasivas e a resposta imune é semelhante a outras reações de corpos estranhos no paciente imunocompetente. Em um paciente imunologicamente suprimido, os fungos podem passar de material onipresente em nosso ambiente para uma verdadeira doença infecciosa invasiva. É provável que o tipo de fungo e a gravidade da imunossupressão produzam a variedade de descrições agudas / crônicas e granulomatosas de rinossinusite fúngica invasiva. Aspergillus é comum e foi relatada uma distribuição semelhante de espécies de fungos através de bola fúngica simples e doença invasiva[203], destacando a importância dos fatores hospedeiros no processo da doença. Finalmente, em um cenário de resposta imune exuberante ou de hipersensibilidade, os fungos, se autorizados a entrar em contato com a mucosa por qualquer período de tempo, induzem uma forte resposta imune Th2 e, por sua vez, levam a um fenótipo inflamatório polipoide, conhecido comorinososinusite fúngica alérgica (RSFA). Isso pode ser tão exuberante que é comum a distorção da anatomia local, incluindo o olho, a cavidade craniana e a face.

Os fungos são onipresentes em nosso ambiente e, com avaliações minuciosas, podem ser encontrados no muco nasal de quase todos os seios saudáveis e doentes.

Houve muito debate prévio sobre o papel dos fungos na RSCcPN Alguns autores propuseram que uma resposta a fungos poderia ser a base para a maioria das formas polipoides dominadas por Th2 da RSC. No entanto, pesquisas subsequentes não apoiam isso[204]. Assim, este capítulo discutirá esses três fenótipos da RSC relacionada a "fungos". Um foco intencional é feito na RSFA como um fenótipo e tratamento único, dentro da definição mais ampla de uma RSC.

8.6.2 Bola fúngica

8.6.2.1 Terminologia

Bola fúngica é uma concreção ou coleta de detritos fúngicos geralmente dentro de um único seio. Os seios maxilares e esfenoides são mais comumente afetados. Por definição, não há componente invasivo na colonização por fungos. Pode haver uma reação inflamatória mista associada no seio envolvido e, ocasionalmente, essa reação inflamatória envolverá seios dentro da mesma unidade de função, como etmoide anterior e frontal no caso de bola fúngica do seio maxilar. Para descrever essa entidade, é melhor evitar termos confusos ou enganosos, como micetoma, aspergiloma ou aspergilose[205].

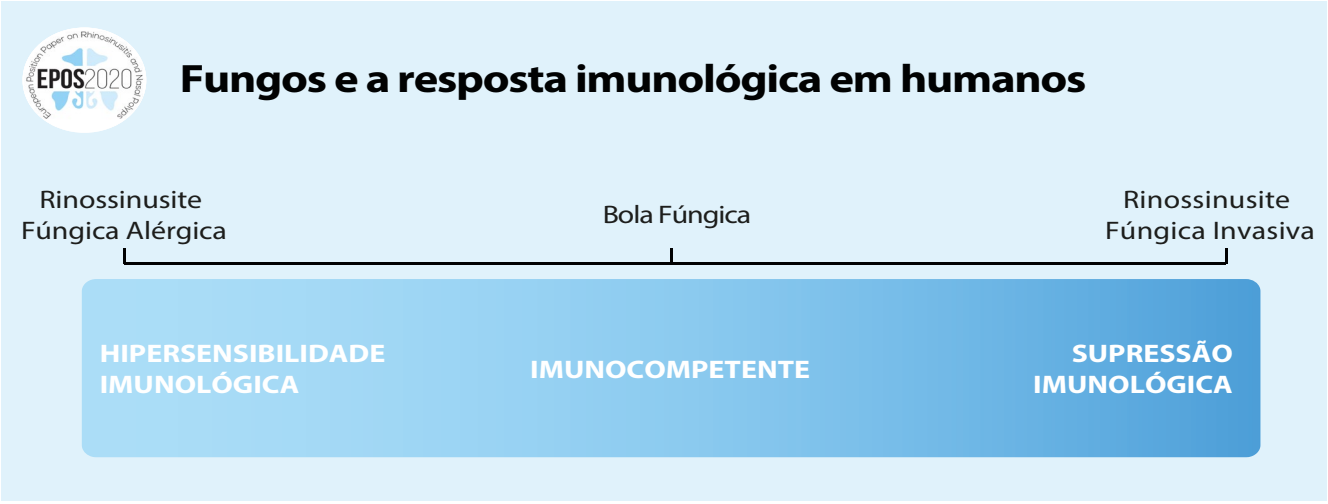
8.6.2.2 Epidemiologia e fatores predisponentes

Há relatos de que a predisposição feminina chega a 2: 1[206] e outros sugeriram isso, mas não com a mesma força de associação[207]. A bola fúngica é uma condição que afeta mais na quinta e sexta década[206], com médias relatadas de 55 anos[208] e 56 ± 14 anos[209]. Em uma revisão sistemática das opacificações isoladas dos seios maxilar e esfenoidal, a faixa etária relatada foi de 38 a 59 anos para o seio maxilar e de 38 a 57 anos para o seio esfenoidal[210].

A bola fúngica pode estar presente por longos períodos com casos documentados até 17 anos[211]. Para bolas de fungos recém-diagnosticadas ou formadas, o aumento é observado em 58% ao longo do tempo[211]. Embora a bola fúngica seja frequentemente um achado incidental, a maioria produz sintomas. Em 70 bolas de fungos observadas radiologicamente, apenas 22-26,3% eram assintomáticas[203, 211].

O tratamento endodôntico prévio é um fator de risco para a formação de bola fúngica maxilar. Os estudos de controle de

Figura 8.6.1. Uma visão geral da interação de fungos e a resposta imune humana.



casos com pacientes com bola fúngica versus controles de RSC demonstraram que o tratamento endodôntico foi mais comum em ambas as prevalências (89% vs. 37%, p <0.01) e no número de procedimentos anteriores (1,39 ± 0,86 vs. 0,53 ± 0,81, p <0,01)[212]. Os achados posteriores foram repetidos com associações semelhantes, demonstrando aumento da prevalência de tratamento endodôntico (36% vs. 16%, p = 0,001) e número de dentes tratados endodonticamente (0,63 ± 1,04 vs. 0,27 ± 0,61, p = 0,001) e em regressão multivariada, o tratamento endodôntico foi fortemente associado (Exp (B) 2,15 [CI 1,26-3,67], p = 0,005) e a asma foi associada negativamente[213].

A maioria das variantes anatômicas locais foram avaliadas como possíveis fatores de risco para a formação de bolas de fungos. O desvio do septo entre outras variantes, incluindo a concha bolhosa, foi implicado juntamente com o comprimento do infundíbulo em comparação com os controles normais (9,71 ± 1. 43 vs. 8,6,23 ± 172, p <0,01[209], mas a repetição do estudo não conseguiu demonstrar essa associação, e até sugeriu associação com o desvio contralateral ao lado envolvido[214].O maior estudo transversal, utilizando o lado contralateral como controle, de 538 pacientes não encontrou relação com desvio septal, célula infraorbitária (Haller) nem concha bolhosa[206]. É provável que as variantes anatômicas não contribuam significativamente para a formação de bolas de fungos.

É provável que as variantes anatômicas não contribuam para a formação de bolas de fungos.

8.6.2.3 Fisiopatologia

Presume-se que a bola fúngica se forme durante um período de função mucociliar prejudicada. A relação com o tratamento endodôntico pode ser simplesmente que a mucosa do seio foi inflamada por doença dentária periapical ou pelo próprio procedimento, e isso proporcionou um período de depuração mucociliar prejudicada do seio maxilar. O potencial de extrusão do material de preenchimento do canal radicular no seio foi postulado, pois os elementos de cobre e zinco são encontrados tanto na bola fúngica quanto nos materiais endodônticos, e acredita-se ser um cofator para o crescimento de fungos[215].

O papel da obstrução do complexo ostiomeatal primário (OMC) foi avaliado. Em primeiro lugar, era menos provável que a bola fúngica apresentasse oclusão do OMC do que os controles da RSC com envolvimento semelhante do seio maxilar[216]. Pacientes com bola fúngica eram menos propensos a apresentar alterações radiológicas etmoidais anteriores e frontais. A hipoventilação do seio por obstrução simples do OMC e, portanto, proporcionando um ambiente de crescimento parece improvável e há casos de formação de bola fúngica no estabelecimento de um complexo óstio meatal patente[217].

A neo-osteogênese da parede do seio maxilar é comum na bola fúngica em comparação aos pacientes normais e é independente da coinfecção bacteriana [218]. Essa alteração óssea produz um seio maxilar menor, mas um volume menor do seio maxilar foi relatado em pacientes com bola fúngica do seio maxilar em comparação com o lado contralateral normal. Esse achado foi independente da hiperostose na subanálise[219].

8.6.2.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Os critérios e a descrição inicial de DeShazo ainda são precisos para bola fúngica[220].

1. Evidência radiológica de opacificação sinusal com ou sem calcificações floculentas associadas
2. Material mucopurulento, extravagante ou argiloso dentro de um seio
3. Um conglomerado denso emaranhado de hifas, separado, mas adjacente, à mucosa respiratória do seio
4. Resposta inflamatória crônica de intensidade variável na mucosa adjacente a elementos fúngicos. Essa resposta inclui linfócitos, plasmócitos, mastócitos e eosinófilos sem predomínio de eosinófilos ou resposta granulomatosa. A mucina alérgica está ausente no material corado com hematoxilina-eosina.
5. Nenhuma evidência histológica de invasão fúngica da mucosa, vasos sanguíneos associados ou osso subjacente foi visualizada microscopicamente metenamina de prata de Grocot ou em outros estágios especiais para fungos.

Na avaliação radiológica, "calcificações" e erosão da parede interna do seio são as duas maiores características diagnósticas para a bola fúngica[221]. Embora o termo "calcificações" seja usado, eles provavelmente são referidos com mais precisão como hiperdensidades, pois representam oligoelementos metálicos no fungo. As hiperdensidades são vistas na maioria e relatadas como afetando 52-77%[206, 222, 223]. Na tomografia de feixe cônico, as hiperdensidades são menos comuns[224]. Na ressonância magnética, a bola fúngica aparece hipointensa nas imagens ponderadas em T1 (64,7%) e hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 (88,6,2%), mesmo em pacientes sem hiperdensidades de raios X[223]. A RSFA de seio único pode ser semelhante, e algumas publicações históricas usaram o micetoma de termo para descrever a RSFA clássicA[225] e, portanto, a ausência de uma resposta eosinofílica dominante, mucina eosinofílica e um seio amplamente expandido ainda é importante, conforme os critérios acima, para separar a bola fúngica da RSFA isoladA.

A opacificação isolada do seio maxilar ou esfenoides é um marcador de neoplasia em 18% e malignidade em 7-10% dos pacientes que apresentam esses achados radiológicos. Os médicos devem ser cautelosos com o tratamento conservador, dada a alta incidência de neoplasia e devem considerar uma intervenção cirúrgica precoce[210]. A rinossinusite odontogênica pode se apresentar com bola fúngica concomitante ou doença do seio maxilar isolada. Contudo, em estudos sobre opacificação de seio único, 10-45% dos casos isolados de seio esfenoidal e 0-55% dos casos isolados de seio maxilar são bolas de fungos (dados não publicados)[210].

A opacificação isolada do seio maxilar ou esfenoidal é um marcador de neoplasia em 18% e malignidade em 7-10% dos pacientes que apresentam esses achados radiológicos, de modo que os médicos devem ter cuidado com o tratamento conservador.

8.6.2.5 Tratamento

A cirurgia é o principal tratamento para bolas de fungos. Embora a cirurgia tenha sido considerada curativa para a bola fúngica[205],

há evidências de que pode ocorrer persistência na inflamação e recorrência. Doença assintomática não significa que a cirurgia deva ser evitada[226]. Em alguns estudos, 16% das bolas de fungos esfenoides foram associadas a complicações infecciosas orbitais e a perda da arquitetura da parede óssea foi associada a essa complicação[208]. Além disso, complicações infecciosas intracranianas também podem ser vistas [227, 228]. Embora a bola fúngica possa seguir um curso indolente com a doença presente por muitos anos [223], a história natural da condição é que ocorre a inflamação de baixo grau, alterações expansivas são vistas na maioria e podem ocorrer complicações infecciosas[229].

8.6.2.5.1 Corticosteroides orais

Nenhum dado ou estudo sugeriu um papel para os corticosteroides orais, mas eles são frequentemente dados como parte dos cuidados perioperatórios iniciais na remoção cirúrgica inicial.

8.6.2.5.2 Corticosteroides tópicos

Nenhum dado ou estudo sugeriu um papel para corticosteroides tópicos, mas é reconhecido que o INCS é frequentemente administrado como parte dos cuidados perioperatórios após a remoção cirúrgica inicial.

8.6.2.5.3 Imunoterapia com alérgenos (fúngicos ou outros)

A imunoterapia não desempenha um papel no manejo da bola fúngica e nenhum estudo revisou seu uso. A alergia por inalação também não é considerada um fator na etiologia das bolas de fungos nasais.

8.6.2.5.4 Antifúngicos - tópicos ou sistêmicos

Embora seja reconhecido que as bolas fúngicas se desenvolverão em pacientes que podem eventualmente ser diagnosticados com rinossinusite fúngica invasiva, são os fatores imunes do hospedeiro que parecem prever isso [203]. Não há estudos controlados para fornecer dados para apoiar o uso de antifúngicos na ausência de invasão.

8.6.2.5.5 Outras intervenções médicas

Irrigações salinas, uso concomitante de antibióticos e corticosteroides intranasais são todos relatados no tratamento perioperatório da bola fúngica sinusal, mas nenhum dado publicado apoia sua utilização.

8.6.2.5.6 Cirurgia

A cirurgia é a base do manejo da bola fúngica. A maioria dos autores promove uma antrostomia simples, e muitos relatos têm acompanhamento de curto prazo. No entanto, uma recorrência da própria bola fúngica foi relatada em 4% e 3,2% em dois estudos com acompanhamento mais longo[207, 230]. Além disso, alguns autores relataram que 50% dos pacientes com bola fúngica pós-tratamento apresentavam inflamação e 14% de detritos residuais com uma antrostomia simples, enquanto que quando uma antrostomia foi combinada com uma antrostomia no meato inferior, nenhum caso apresentou resíduos ou inflamação[231]. Relatou-se que a disfunção persistente da cavidade sinusal com mucoestase chega a ser maior que 18%[217] e alguns autores propuseram uma maxilectomia medial para alguns pacientes com bola fúngica maxilar, especialmente em um seio contraído, menor e quando há preocupação de má função [232]. Alguns estudos sugerem alergia e pólipos são fatores prognósticos ruins no pós-operatório [233], mas há alguma incerteza sobre as verdadeiras condições tratadas neste estudo.

8.6.3 Rinossinusite fúngica invasiva

8.6.3.1 Terminologia

A rinossinusite fúngica invasiva é uma doença quase exclusivamente de pacientes imunocomprometidos e definida como qualquer estado no qual as hifas fúngicas podem ser vistas 'dentro' do tecido da mucosa, demonstrando angio-invasão clássica ou outros padrões infiltrativos[234]. Embora originalmente tenham sido descritas várias formas de doenças invasivas, granulomatosas, crônicas e fulminantes, todas elas representam potencialmente uma reação do hospedeiro imunocomprometido ao fungo[220]. Devido à variabilidade na cronicidade da doença, alguns a dividiram em aguda (menos de quatro semanas) ou crônica (maior que quatro semanas)[235]. O tipo de fungo e o grau de supressão imunológica do hospedeiro provavelmente criarão essas diferenças e, portanto, para fins de classificação, todas são formas de "rinossinusite fúngica invasiva".

8.6.3.2 Epidemiologia e fatores predisponentes

No geral, o diabetes (50%) e a malignidade hematológica (40%) representam 90% da imunossupressão relatada em mais de 800 pacientes com rinossinusite invasiva[236]. Embora a neutropenia seja frequentemente considerada o fator de risco mais significativo, pacientes com HIV / AIDS, sobrecarga de ferro, desnutrição energético-proteica ou pacientes transplantados com profilaxia com azol também estão em risco[237]. Embora a doença invasiva tenha sido relatada em pacientes sem imunossupressão[238, 239], esses estudos foram históricos ou tiveram poucos sobreviventes para avaliar se a imunossupressão foi realmente excluída. Um subtipo de rinossinusite granulomatosa invasiva crônica foi descrito em indivíduos saudáveis. Há relatos de tais casos, geralmente em pacientes imunocompetentes mais velhos[240, 241], mas são mais prevalentes na Índia[242-244]. Embora a doença invasiva possa ocorrer na ausência de uma supressão imunológica bem definida, é provável que seja incomum.

8.6.3.3 Fisiopatologia

Rinossinusite de fungo invasiva é qualquer estado no qual as hifas fúngicas podem ser vistas 'dentro' do tecido da mucosa, demonstrando angio-invasão clássica ou outros padrões infiltrativos. Os patógenos causadores mais comuns são os zigomicetos (Rhizopus, Mucor, Rhizomucor) e as espécies de Aspergillus. O filo Zygomicota fazem parte da classe Zigomicetos e ordem Mucorales e, portanto, o termo "mucormicose" é ocasionalmente usado. O processo da doença é caracterizado pela angio-invasão das hifas fúngicas (fungos nas paredes dos vasos e do lúmen vascular) produzindo trombose e infarto da mucosa e subsequente necrose tecidual. Embora tenha sido descrita uma inflamação granulomatosa submucosa de baixo grau com fibrose difusa e com elementos fúngicos limitados, hospedeiros imunocompetentes, isso se limita principalmente à Índia[243]. Aspergillus sp. têm hifas septadas de ramificação aguda (dicotômicas) de largura uniforme, frequentemente descritas como ramificações a 45 graus, enquanto os zigomicetos tem hifas não septadas com ramificação grande angular.

8.6.3.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Os dois critérios de diagnóstico mais importantes para qualquer forma de doença fúngica 'invasiva' são [220]:

1. Rinossinusite confirmada por imagem radiológica (embora isso possa ser mínimo) ou mostra destruição do tecido[245, 246] e
2. Evidência histopatológica de formas hifais na mucosa sinusal, submucosa, vasos sanguíneos ou osso.

Não há sintoma patognomônico para doença fúngica invasiva, mas a dor facial, o inchaço facial, a obstrução nasal e a febre são os mais comuns e apresentados em 50-65% dos pacientes[236, 247]. Dormência da face ou palato, oftalmoplegia (51%) e/ou envolvimento cerebral podem ocorrer rapidamente a partir de então é um sinal marcante. A concha média é classicamente envolvida; é aí que se pensa que ocorre a deposição de aeroalérgenos, mas é descrita a palatina, concha inferior e necrose da parede lateral[248]. A endoscopia é essencial no cenário em que as alterações radiológicas são mínimas.

A aparência endoscópica da necrose é um sinal marcante. A doença unilateral na radiologia é típica[247, 248]. A perda de contraste na imagem por ressonância magnética é mais sensível (86%) do que a tomografia computadorizada (69%) na detecção de doença fúngica invasiva[249]. A análise de tecidos congelados durante a cirurgia[250, 251] e a hibridação in situ foram usadas para definir a doença invasiva[252].

A análise sérica via PCR (soro ou sangue total) e/ou galactomanano para aspergilose invasiva pode ser útil. Quando a PCR e o galactomanano para aspergillus foram negativos, o valor preditivo negativo foi de 100% e, quando ambos os testes foram positivos, o valor preditivo positivo foi de 88%[253]. O galactomanano e o (1,3)-beta-D-glucano são componentes da parede celular de Aspergillus e, portanto, são úteis na confirmação de um diagnóstico de aspergilose invasiva. O galactomanano e o (1,3)-beta-D-glucano têm sensibilidade e especificidade de cerca de 80% na detecção de aspergilose invasiva em todos os locais do corpo [253].

8.6.3.5 Tratamento

Os três princípios relatados consistentemente nos estudos incluíram:

1. A terapia antifúngica sistêmica deve ser iniciada
2. Os pacientes devem sofrer, pelo menos, desbridamento cirúrgico endoscópico de tecido sinonasal necrótico
3. A supressão imunológica do paciente deve ser reduzida quando possível

Uma grande revisão sistemática foi realizada, 52 estudos e 807 pacientes, 398 dos quais foram utilizados para análise de fatores prognósticos. Eles relataram uma taxa de sobrevida global de cerca de 50%, com os seguintes fatores que preveem piora da sobrevida: idade avançada, anemia aplástica (20%), insuficiência renal / hepática (24%), extensão de seio intracraniano e cavernoso (25%) e neutropenia (29%). Eles relataram melhora na sobrevida em pacientes diabéticos (50%), que receberam anfotericina B lipossômica (60%) ou com procedimento aberto(54%) ou cirurgia endoscópica do seio (ESS) (64%)[236]. No entanto, a sobrevida e os resultados da rinossinusite fúngica invasiva permaneceram relativamente estáveis, nos últimos 20 anos, com sobrevida de 50 a 60%[236, 254].

Os pacientes devem ser submetidos, pelo menos, a desbridamento cirúrgico endoscópico de tecido sinonasal necrótico.

Os fatores prognósticos associados à pior sobrevida incluíram: malignidade hematológica (taxa de risco [HR] = 3,7); quimioterapia recente (HR = 2,3); transplante recente de medula óssea (BMT) (HR = 2,5); e infecção com fungos atípicos (HR = 3,1). A sobrevida melhorada na análise univariada incluiu aumento de A1c% (HR = 0,7) e desbridamento cirúrgico (HR = 0,1). Um terço dos pacientes com malignidade hematológica e rinossinusite fúngica invasiva tinham uma contagem absoluta de neutrófilos (CAN)> 1000 no momento do diagnóstico[247]. O papel de uma contagem absoluta de neutrófilos como fator prognóstico ainda é discutido[247, 255].

8.6.3.5.1 Corticosteroides orais

Corticosteróides orais são geralmente evitados como parte do tratamento na doença fúngica invasiva devido ao efeito potencial aditivo imunossupressor. Entretanto, seu uso pode ser necessário pela necessidade de reduzir o edema associado ao envolvimento orbital ou cerebral.

8.6.3.5.2 Corticosteroides tópicos

Os corticosteroides tópicos não desempenham um papel no tratamento da rinossinusite fúngica invasiva e nenhum estudo revisou seu uso.

8.6.3.5.3 Imunoterapia com alérgenos (fúngicos ou outros)

A imunoterapia não desempenha um papel no tratamento da rinossinusite por fungos invasivos e nenhum estudo revisou seu uso.

8.6.3.5.4 Antifúngicos - tópicos ou sistêmicos

Embora os pacientes com rinossinusite fúngica invasiva precisem de desbridamento cirúrgico do tecido envolvido, a terapia médica é fundamental para o tratamento da rinossinusite fúngica invasiva. Demonstrou-se que a anfotericina e a versão lipossômica têm valor preditivo positivo para a sobrevida e tempo de início associado à sobrevida[236]. No cenário das espécies de Aspergillus, recomenda-se voriconazol, que é superior à anfotericina para aspergilose [256,257]. Os azóis mais novos podem ter melhor biodisponibilidade e menos toxicidade em estudos sobre aspergilose invasiva, que incluem rinossinusite fúngica invasiva[258]. Foi relatada injeção retrobulbar transcutânea de anfotericina B. Kalin et al. resumiu os seis casos documentando seu uso[259]. A quantidade de anfotericina injetada variou de 1-1,5 ml em concentrações variando de 1-3,5 mg / ml diariamente a semanalmente. Dois pacientes morreram por razões não diretamente relacionadas à infecção por fungos, mas a acuidade visual estabilizou ou melhorou em todos os casos.

Conclusões	Nível
Anti-fúngicos sistêmicos são parte essencial do manejo de rinossinusite fúngica invasiva	1c
Injeção transcutânea retrobulbar de anfotericina B pode ser benéfica para rinossinusites fúngicas invasivas.	4

8.6.3.5.5 Outras intervenções médicas

Intervenções imunoestimulantes têm sido relatadas de forma variável e, em análises multivariadas, foram associadas a uma redução de 70% na mortalidade em um mês[247]. O oxigênio hiperbárico tem sido usado com algumas evidências para o paciente diabético[260, 261] e há algumas evidências para agentes quelantes de ferro (desfirozx)[262]. Esses estudos incluem rinossinusite fúngica invasiva em uma população de pacientes com doença fúngica invasiva dos tecidos moles.

8.6.3.5.6 Cirurgia

Vários estudos mostraram que a CENS é um fator prognóstico positivo independente de sobrevivência[236, 247, 248, 263].

A extensão da ressecção cirúrgica é amplamente guiada pela imagem pré-operatória e pela aparência do tecido durante a cirurgia. O exame de congelação intra-operatório tem sido empregado para orientar desbridamento cirúrgico. Embora a congelação tenha um excelente VPP (100%) para doenças invasivas, o VPN é de 70%, portanto, um resultado negativo não garante uma margem clara[250, 264]. O tempo da cirurgia é menos importante que o início da terapia antifúngica[265], mas o atraso da cirurgia> 30 dias de diagnóstico previu um pior resultado.

Tratando a órbita

No momento do diagnóstico, 50-60% dos pacientes terão envolvimento orbital[234, 236]. Em 15 pacientes com envolvimento orbital, a sobrevida foi semelhante aos pacientes com doença limitada aos seios, e apenas um deles teve exenteração[263]. Uma metanálise de 224 pacientes com mucormicose orbital não relatou benefício na sobrevida da exenteração orbital, exceto em pacientes com febre acima de 38,6ºC (101,5 8F)[266]. Da mesma forma, Turner et al. encontraram um resultado semelhante com a remoção e sobrevida orbital[236], mas os autores de ambos os estudos reconhecem o viés existente na avaliação desses resultados, pois os pacientes com doença orbital significativa provavelmente receberam a remoção cirúrgica, enquanto a doença limitada foi gerenciada de forma conservadora. A injeção transcutânea de anfotericina continua sendo uma opção, como descrito anteriormente. É importante notar que, em um estudo com pacientes apenas com envolvimento orbital, 2/14 pacientes sobreviveram e ambos tiveram remoção orbital[238]. O tecido de realce persistente é um marcador de tecido infectado e, portanto, muitos sugerem tratamento conservador quando o realce ainda pode ser visto na imagem.

Conclusão	Nível
Desbridamento cirúrgico é parte essencial no tratamento de rinossinusite fúngica invasiva.	3a

8.6.4 Rinossinusite fúngica alérgica (RSFA)

8.6.4.1 Terminologia

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é um subconjunto de rinossinusite crônica polipoide que se caracteriza pela presença de mucina eosinofílica com hifas fúngicas não invasivas nos seios e uma hipersensibilidade tipo I a fungos. Foi originalmente descrito por Safirstein[267] e Katzenstein[268], mas alguns médicos que trabalham em partes do mundo onde o RSFA não é tão comum questionam se a condição realmente existe como uma entidade clínica separada ou faz parte da RSC eosinofílica ou RSCcPN. Embora exista alguma controvérsia sobre a definição de RSFA, e mesmo que seja um fenótipo clínico distinto de RSCcPN, a maioria dos grupos de terminologia o define como um fenótipo único e distinto[269, 270]. Bent e Kuhn incluíram a sensibilização por IgE como critério de inclusão em sua descrição original[271]. A RSFA é, em grande parte, considerada uma hipersensibilidade da mucosa mediada por IgE dirigida contra antígenos fúngicos depositados na mucosa sinusal[272]. O grupo diretor do EPOS discutiu se o termo 'rinossinusite fúngica eosinofílica' seria um termo melhor para rinossinusite fúngica, mas foi acordado que 'rinossinusite fúngica alérgica' deve ser mantida como o termo principal devido ao uso comum, reconhecendo que nem todos os casos têm evidência de uma reação alérgica a fungos.

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é um subconjunto de rinossinusite crônica polipoide que é caracterizada pela presença de mucina eosinofílica com hifas fúngicas não invasivas dentro dos seios e hipersensibilidade do tipo I aos fungos.

8.6.4.2 Epidemiologia e fatores predisponentes

A RSFA é responsável por cerca de 5% a 10% dos casos de RSC[273, 274]. Pacientes que apresentam RSFA o fazem em uma idade mais jovem que outras formas de RSC e com uma proporção maior de mulheres[275]. O RSFA também tem associação com um grupo demográfico socioeconômico mais baixo, os afro-americanos (na América do Norte) e aqueles que vivem em clima mais quente perto da da costa[276, 277]. A atopia é uma característica pré-definidora de pacientes com RSFA e doença alérgica concomitante, como rinite alérgica e asma de início infantil, são comuns nesse grupo.

8.6.4.3 Fisiopatologia

A patologia definidora na RSFA é a sensibilização ao fungo causador como uma característica primária e necessária, juntamente com a mucina colonizada por fungo não invasivo[278]. Embora sensibilização fúngica podem existir em pacientes com RSCcNP, tipicamente, os níveis de IgE são mais elevados em estudos[273, 274] que definem RSFA como um fenótipo único, em RSCcPN (Tabela 8.6.1.).

8.6.4.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Idealmente, todos os cinco dos principais critérios do critério original de diagnóstico de Bent-Kuhn devem ser atendidos para fazer o diagnóstico, uma vez que três dos cinco são comuns na maioria dos RSCcPN. Esses principais critérios consistem no seguinte[271]:

1. Polipose nasal;
2. Fungos na coloração histológica;
3. Mucina eosinofílica sem invasão fúngica no tecido sinusal;
4. Hipersensibilidade do tipo I a fungos e;

Tabela 8.6.1. Estudos que definem Rinossinusite Fúngica Alérgica como um fenótipo único em RSCcPN.

	RSFA	RSCcPN	Referência
Demografia	Climas costais mais quentes Mais jovens Preponderância feminina	Mais velhos na apresentação, exceto DACC	Lu-Myers et al. 2015[275] Miller et al. 2014[277] Wise et al. 2008[276] Ferguson et al. 2000[484]
Comorbidades	RA Asma (menos)	Asma de início na idade adulta (mais severa)	Manning et al. 1998[485]
ABPA associada	Incomum	Raro	Shah et al. 2001[486]
Secreções	Mucina "manteiga de amendoim"	Mucina tipo "chiclete"	
Escores de Lund Mackay	Muito alto	Alto	
Alterações na TC	Hiper-atenuação Unilateral	Menos comum ter erosão óssea	Ghegan et al. 2006[487]
Colonização Fúngica	Facilmente identificado Espécies de Aspergillus mais comuns (outros incluem: Bipolaris, Curvularia)	Espécies Alternaria e Cladosporium	Granville et al. 2004[488] Ferguson et al. 2000[484]
Status imunológico	Atópico	Sensibilidade alérgica se aproxima da taxa de fundo	
Alergia a fungos	Múltiplos fungos IgG para fungos mais comum IgE específica para fungos mais elevada	Menos comum	Hutcheson et al. 2010[489] Stewart et al. 2002[490]
Imuno-histoquímica	IgE específica para fungos presente nos tecidos	IgE inespecífico na mucosa	Collins et al. 2004[491] Pratt et al. 2010[492]
IgE sérica	Elevado (500IU/mL)	Variável	Hutcheson et al. 2010[489] Bakhshaee et al.[274] Telmesani et al. 2009[493]
Co-infecção por S. aureus	Alta	Menos comum	Clark et al. 2013[494] Dutre et al. 2013[495]
Resposta de células T	CD4+ apenas	Ambos CD4+ e Cd8+	Pant et al. 2014[496]
Expressão gênica	Falta Cathepsin B, sialyltransferase 1, protéina GM2 ganglioside activator, e proteína ligadora de cálcio S100	Ativação ampla	Orlandi et al. 2007[497]
Proteômica sérica	Espectrometria capaz de identificar pacientes com RSFA com sensibilidade de 84% e especificidade de 90% para RSCcPN	Ampla	Das et al. 2008[498]
Associação com HLA-MHC classe II	HLA-DQB1*03 comum	Menos comum	Schubert et al. 2004[499]

5. Achados radiológicos característicos com densidades diferenciais de tecidos moles na tomografia computadorizada e unilateralidade ou comprometimento anatomicamente discreto do seio.

Os critérios menores incluem erosão óssea, cristais de Charcot Leyden, doença unilateral, eosinofilia periférica, cultura fúngica positiva juntamente com os critérios anteriores de DeShazo [279]:

1. demonstração da mucina alérgica rica em eosinófilos, visual ou histopatologicamente[280];
2. coloração histológica ou cultura fúngica positiva do seio na cirurgia;
3. ausência de imunodeficiência ou diabetes;

O Quadro 8.6.1 compara rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) com as apresentações de pacientes agrupados com RSCe ou RSC cPN
Clinicamente é clássico o paciente alérgico mais jovem com doença unilateral e a mucina alérgica típica tipo "manteiga de amendoim" e essa mucina é diferente da mucina 'chiclete' comumente associada à RSC eosinofílica[281, 282].
As imagens com tomografia computadorizada mostram hiperdensidades densamente compactadas nos seios, com expansão e erosão das paredes ósseas. Estas são uma combinação dos vários metais (por exemplo, ferro, magnésio e manganês) concentrados pelos organismos fúngicos, bem como o baixo teor de água e alto teor de proteínas da mucina[283]. Na ressonância magnética, ocorrem vazios de sinal nas sequências T1 e T2. O alto teor de proteínas e baixo teor de água livre na mucina alérgica, juntamente com a presença de cálcio, ar e metais paramagnéticos, como ferro, magnésio e manganês, cria esse padrão clássico [283] e não provém de elementos ferromagnéticos, como anteriormente especulado[284].
As imagens com tomografia computadorizada mostram hiperdensidades densamente compactadas nos seios, com expansão e erosão das paredes ósseas.
A RSFA possui as seguintes características: 1) os fungos nunca invadem o tecido sinusal e 2) a mucina da RSFA é o produto de uma reação de hipersensibilidade alérgica aos fungos, em oposição a um simples crescimento excessivo de elementos miceliais, como é observado nas bolas fúngicas.

8.6.4.5 Tratamento

Ao contrário do manejo da RSC clássica, a base do tratamento da RSFA é a cirurgia. A grande maioria dos estudos clínicos na literatura da RSFA indica que a terapia medicamentosa so-

Tabela 8.6.2. Corticosteroides sistêmicos para o tratamento do RSFA.

Estudo	Método	Participantes	Intervenção	Desfechos	Resultados
Prasad et al. 2017[286]	Ensaio clínico randomizado	60 RSFA pós-cirurgia	• 6 meses de uso de corticosteroide pós cirurgia (prednisolona, 1 mg/kg/dia, por 1 semana no pré-operatório e 0.5 mg/kg/dia por 4 semanas, prednisolona oral 0.4 mg/kg/dia pelas próximas 4 semanas, diminuído para 0.2 mg/kg/dia pelos próximos 2 meses e para 0.1 mg/kg/dia pelos últimos 2 meses • 2 meses de doses regressivas (prednisolona, 1 mg/kg/dia, por 1 semana no pré-operatório e 0.5 mg/kg/dia por 4 semanas no pós-operatório)	• Recorrência	• O uso de corticosteroide por 6 meses após a cirurgia associou-se a menor taxa de recorrência
Rupa et al. 2010[285]	Ensaio clínico randomizado	24 RSFA pós-cirurgia	• Prednisolona a oral (50mg 1x/dia, por 6 semanas, então 6 semanas adicionais de doses regressivas) • Placebo • Ambos grupos usaram itraconazol oral e corticosteroide nasal	• Escore de sintomas com 6 e 12 semanas • Escore endoscópico • Efeitos adversos	• O grupo que recebeu corticosteroide teve melhora significativamente melhor que o grupo placebo
Ikram et al. 2007[287]	Coorte retrospectiva	63 RSFA pós-cirurgia	• Corticosteroide pós-operatório (n=30) • Sem corticosteroide pós-operatório (n=33)	• 2 anos após a cirurgia	• Resultados favoreceram o uso de corticosteroide após a cirurgia, com menores taxas de recorrência - 15,2% vs. 50%

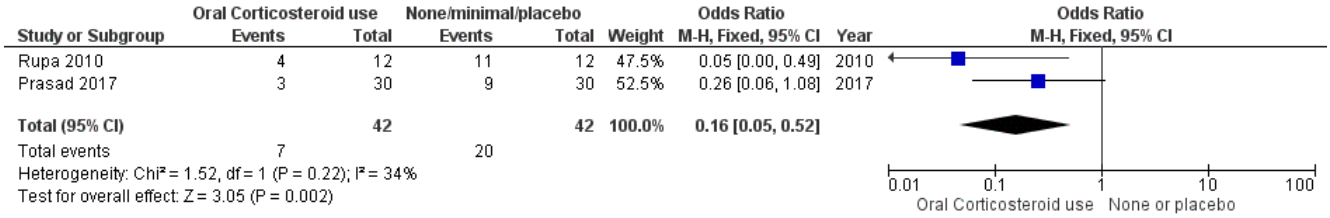
zinha é geralmente ineficaz no alívio dos sintomas e que a intervenção cirúrgica, sozinha ou em combinação com a terapia médica, leva a melhores resultados clínicos. O tratamento da RSFA quase sempre requer desbridamento cirúrgico dos seios envolvidos, removendo a estimulação antigênica para pacientes com RSFA, mas também fornece amplo acesso para vigilância, desbridamento clínico e aplicação de medicação tópica. Os corticosteroides orais diminuem a recorrência após a cirurgia, mas outros agentes farmacológicos adjuvantes, incluindo antifúngicos tópicos e orais, têm menos eficácia basedo em evidências. A maioria das opções de tratamento descritas para RSFA é combinada em séries maiores de pacientes com RSCcPN e, essa questão, é abordada em outra parte deste documento. Portanto, é difícil discernir se há efeitos variáveis na população com RSFA, em relação a toda a população com RSCcPN. Em geral, as terapias medicamentosas foram divididas em corticosteroides orais e tópicos, antifúngicos orais e tópicos, imunoterapia e outros. Em tudo menos nos casos de RSFA leves considera-se que a terapia medicamentosa isolada, sem intervenção cirúrgica, não é eficaz a longo prazo; portanto, a maioria dos estudos de eficácia que examinam os tratamentos médicos foi realizada no pós-operatório.

A terapia medicamentosa sozinha é geralmente ineficaz no alívio dos sintomas, enquanto a intervenção cirúrgica, isoladamente ou em combinação com terapia medicamentosa, leva a melhores resultados clínicos

8.6.4.5.1 Corticosteroides orais

Estudos de corticosteroides orais específicos para pacientes com RSFA geralmente foram realizados no pós-operatório, onde o benefício foi demonstrado. Existem vários estudos controlados (Tabela 8.6.2.). Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de n = 24 pacientes com RSFA, que examinou a eficácia de corticosteroides orais no pós-operatório, bem como os efeitos colaterais, os pacientes receberam prednisolona oral (50mg 1x ao dia x 6 semanas, em seguida, redução adicional de seis semanas) ou placebo por duas semanas após a cirurgia[285]. Todos os pacientes receberam spray nasal de fluticasona e itraconazol oral por 12 semanas. No seguimento de 12 semanas, todos os 12 pacientes no grupo corticosteroide eram assintomáticos e apenas um no grupo placebo. Todos os 12 pacientes do grupo corticosteroide sofreram algum ganho de peso, cinco desenvolveram características cushingoide e um desenvolveu diabetes mellitus induzido por corticosteroides.

Figura 8.6.2. Forest plot para o efeito de corticosteroides orais na prevenção de recorrência em RSFA.



Em estudo randomizado não cego, Prasad et al. descrevem o manejo de 30 pacientes com RSFA com seis meses de uso de corticosteroide no pós-operatório (prednisolona, 1mg / kg / dia, por uma semana no pré-operatório e 0,5mg / kg / dia por quatro semanas, prednisolona oral 0,4mg / kg / dia nas próximas quatro semanas, diminuindo para 0,2 mg / kg / dia nos próximos dois meses e 0,1 mg / kg / dia nos últimos dois meses) em comparação com um grupo de 30 pacientes com RSFA diminuindo dentro de dois meses (prednisolona, 1 mg / kg / dia, por uma semana no pré-operatório e 0,5 mg / kg / dia por quatro semanas no pós-operatório). Este estudo concluiu que a recorrência e novas cirurgias eram menos prováveis no grupo de seis meses (10% vs. 30%)[286]. Veja a Figura 8.6.2. com o odds ratio combinado de prevenção de recorrência.

Em uma coorte retrospectiva de Ikram et al. um acompanhamento de dois anos de pacientes com RSFA tratados com e sem corticosteroide pós-operatório demonstrou uma recorrência de 15,2% vs. 50%, juntamente com um regime tópico padronizado de corticosteroide[287]. Kinsella et al. relataram achado semelhante em 25 pacientes tratados e nenhum dos oito pacientes com doença recorrente foi tratado com corticosteroide pós-operatório[288]. Schubert et al. utilizaram um regime mínimo de dois meses de corticosteroide no pós-operatório em uma série de casos de 67 pacientes com RSFA e demonstraram benefício naqueles que utilizam terapia por até 12 meses. Aqueles em uso de corticosteroide oral obtiveram os melhores resultados com redução da recorrência e prolongaram o tempo para revisão da cirurgia[289]. Landsberg et al. demonstraram que os corticosteroides pré-operatórios administrados a 1mg / kg por 10 dias antes da cirurgia tiveram um efeito mais dramático para RSFA em comparação aos pacientes com RSCcPN, com quase normalização da mucosa no grupo RSFA no momento da cirurgia e resposta semelhante na tomografia computadorizada[290]. Da mesma forma, Woodworth et al. demonstraram uma redução significativa nos pacientes com RSFA com corticosteroide no pós-operatório por três semanas em comparação ao RSCe e aos pacientes controle[291]. Um número de outras séries de casos não controladas contra placebo tem sido publicadas com protocolos de dose e duração muito variáveis, porém relatando, em geral, um efeito positivo do uso pós-operatório de corticosteroides orais[272, 292].

Conclusões	Nível
Corticosteroides sistêmicos no pré-operatório provavelmente reduzem a inflamação mucosa e os escores radiológicos de pacientes com RSFA	2b
Corticosteroides sistêmicos no pós-operatório melhoram os desfechos de curto-prazo em RSFA	1b
Corticosteroides sistêmicos no pós-operatório provavelmente diminuem recorrência de RSFA no longo prazo	2b

8.6.4.5.2 Corticosteroides tópicos

Os pacientes com RSFA foram incluídos nos subgrupos "RSCe ou RSCcPN" de outros estudos sobre corticosteroides intranasais com um consenso geral de que são benéficos, seguros e bem tolerados[293]. Existem vários estudos que avaliam os INCS em uma população com RSFA. Um estudo controlado por caso de cirurgia isolada versus cirurgia mais a combinação de spray de cosrticosteroide oral e tópico pós-operatório em pacientes com RSFA demonstrou benefícios para a terapia combinada em um período mínimo de dois anos de acompanhamento, uma vez que 50% do grupo não corticosteroide teve recorrência, enquanto apenas 15% do grupo corticosteroide combinado teve recorrência[287]. Outro estudo de baixa qualidade, apesar de ser um ECR, comparou 34 pacientes com RSFA no pós-operatório, que foram randomizados em três braços: (1) itraconazol + ducha nasal (n = 11); (2) corticosteroide tópico nasal + ducha nasal (n = 12); e (3) ducha nasal sozinha (n = 11). A mucosa normal foi observada de forma semelhante entre os grupos INCS e apenas solução salina (16 vs. 14%, p = 0,22). O tipo de cosrticosteroide tópico usado não foi definido assim como o estudo não tinha poder suficiente e foi relatado ou analisado de forma incompleta[294]. Dai et al. descreve um estudo de 30 pacientes com RSFA, randomizados em um estudo controlado não cego, para budesonida nebulizada ou sprays nasais tópicos. A budesonida nebulizada foi mais eficaz na prevenção da recorrência em comparação com o spray intranasal de corticosteroide (26,7% vs. 0%, p = 0,03)[295]. Vários estudos confirmam que a não aderência com o INCS está associada à recorrência na RSFA (Tabela 8.6.3.)[286, 287].

Conclusões	Nível
Corticosteroides nasais não-padronizados (nebulização) é melhor que sprays de corticosteroides nasais simples.	1b
Corticosteroides nasais de qualquer tipo podem ser úteis no controle de RSFA	3b

Tabela 8.6.4. Imunoterapia para o tratamento de pacientes com RSFA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Bassichis et al. 2001[298]	Coorte retrospectiva	60 AFRS pós-cirurgia	• Imunoterapia com cuidados padrão (n=36) • Cuidados padrão só (n=24) • Imunoterapia para antígenos fúngicos e não fúngicos (mínimos 12 meses)	• Cirurgia de revisão • Intervenção clínica	• Menos cirurgia de revisão (11% vs. 33%) e menos consultas clínicas no braço tratado de TI (4,79 vs. 3,17)
Folker et al. 1998[300]	Coorte retrospectiva	22 RSFA pós-cirurgia	• Imunoterapia com cuidados padrão (n=11) • Cuidados padrão só (n=11) • Imunoterapia para antígenos fúngicos e não fúngicos (média de 33 meses)	• Pesquisa de Sinusite Crônica • Notas de Kupferberg • Uso de corticosteroides (oral e tópico)	• Todos os resultados melhores no grupo tratado de TI

Tabela 8.6.5. Antifúngicos orais para o tratamento de pacientes com RSFA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Verma et al. 2017[307]	RCT	100 RSFA avaliado pós-cirurgia	• Itraconazol (4 semanas) pré-operatório (n=25) • Itraconazol (4 semanas) pós-operatório (n=25) • Cirurgia com terapia antifúngica (n=50) • Prednisona 1mg/kg em 6 semanas e lavagem nasal para todos os grupos • Itraconazol 200mg (5mg/kg em crianças) duas vezes por dia durante 2 dias seguido de 100mg (3 mg/kg em crianças) duas vezes por dia para a terapia de 4 semanas restantes	• Sintomas • Notas de Kupferberg • Radiologia (escores de LM) • Todos avaliados em 24 semanas	• Embora tanto o itraconazol pré-operatório quanto o pós-operatório apresentaram melhora significativa nas notas de SNOT, LM e Kupferberg no período de seguimento, a diferença só foi observada entre nenhum antifúngico e o grupo antifúngico pré-operatório, mas incluiu endoscopia e radiologia, mas os escores de SNOT foram semelhantes.
Rojita et al. 2017[308]	RCT	60 RSFA pós-cirurgia	• Corticosteroide oral (prednisona 30mg/diária por 1 mês) depois INCS a 6 meses • Itraconazol 100mg 2x/dia por 6 meses	• Sintomas • Notas de Kupferberg • Soro IgE • Recorrência	• Não há diferença entre os grupos • Apenas 23 e 26% dos pacientes tinham mucosa normal aos 6 meses
Nikakhlagh et al. 2015[500]	RCT	50 RSFA pós-cirurgia	• Itraconazol 100mg 2x/dia (n=25) • Sem antifúngicos (n=25) • Ambos os grupos receberam corticosteroide pós-cirúrgico e spray INCS (não definido)	• Recorrência	• Não há evidência de recidiva maior no grupo antifúngico (44% vs. 24%) mas nenhuma análise estatística realizada
Khalil et al. 2011[309]	RCT	50 RSFA pós-cirurgia	• Itraconazol oral (n=10) • Spray nasal fluconazol (n=10) • Spray nasal de itraconazol oral e fluconazol (n=10) • Irrigação nasal fluconazol (n=10) • Sem terapia antifúngica (n=10)	• Recorrência	• O itraconazol oral não mostrou benefício sobre outros grupos e semelhante aos controles (66,7% vs. 75%)
Gupta et al. 2007[294]	RCT	34 RSFA pós-cirurgia	• Itraconazol oral (200mg 2x/dia) e lavagem nasal (n=11) • Esteroides tópicos (budesonida 100mg 2x /dia) e lavagem nasal (n=12) • Lavagem nasal apenas (n=11)	• Grados de Kupferberg	• Não há diferenças entre os grupos
Kupferberg et al. 1997[292]	Coorte retro-espectro	26 RSFA pós-cirurgia	• Sem tratamento (n=11); • Corticosteroides oral isolado (n=10); (40mg × 4 dias, depois 30mg × 4 dias, seguido por 20mg por dia até o primeiro mês) • Corticosteroides orais e antifúngicos orais (não descritos) (n=2) • Antifúngicos orais sós (n=3)	• Sintomas • Grados Kupferberg	• 33% dos pacientes antifúngicos sós tiveram benefício, mas os grupos de corticosteroides se saíram melhor.
Chan et al. 2008[501]	Série de casos	32 RSFA pós-cirurgia e refratário	• Itraconazol 300mg diariamente afunilado mais de 3 mths	• Sintomas • Notas de grades Kupferberg	• Sintomas melhorados • Pontuações endoscópicas similares
Seiberling et al. 2009[304]	Série de casos	10 RSFA e 13 RSFA (sem atópia) pós-cirurgia surgery	• Itraconazol 100mg duas vezes por dia durante 6 meses	• Sintomas • Pontuação da endoscopia scores	• Melhora de 83% nos sintomas e melhora endoscópica associada

Tabela 8.6.5. Os antifúngicos orais para o tratamento de pacientes com RSFA "que continuam"

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Chuvas et al. 2003[305]	Série de casos	139 AFRS pós-cirurgia	• Itraconazol 400mg/dia para 1 mês, 300mg/dia para 1 mês, 200mg/dia por 1 mês ou até ficar claro por endoscopia • Todos os pacientes dão prednisona oral (30mg/dia durante 3 dias, 20mg/dia durante 3 dias e 10mg/dia por 7 dias • INCS de duas semanas após a cirurgia	• Recorrência	• Melhorou em 50% com recidiva e 20% com cirurgia suplementar

Tabela 8.6.6. Antifúngicos tópicos para o tratamento de pacientes com RSFA.

Estudo	Métodos	Participantes	Intervenções	Resultados	Resultados
Khalil et al. 2011[309]	RCT	50 RSFA pós-cirurgia	• Itraconazol oral (n=10) diariamente 3 meses • Spray nasal fluconazol (n=10) bd por 3 meses • Itraconazol oral e spray nasal fluconazol (n=10) ambos diariamente por 3 meses • Irrigação nasal fluconazol uma/semana durante 6 semanas (n=10) • Sem terapia antifúngica (n=10)	• Recorrência	• Spray de fluconazol (10% de recorrência). Combinado (14,3%) em comparação com oral e controle (66,7% vs. 75%) • Não estatisticamente significante
Jen et al. 2004[315]	Série de casos	16 RSFA pós-cirurgia	• Spray nasal fluconazol (100mg/500ml, 5 sprays duas vezes por dia) (3mths) • Corticosteroide oral • Itraconzol oral	• Sintomas	• Estável ou melhora em 75% • Redução do edema observada em 75%

8.6.4.5.3 Imunoterapia com alérgenos (fúngicos ou outros)

A imunoterapia com alérgenos (IT) se presta a estudos randomizados controlados por placebo. No entanto, há uma falta de tais ensaios no RSFA. Várias revisões foram realizadas, a ITSC (imunoterapia subcurânea) pode ter eficácia a curto prazo (3-4 anos), no entanto, sua eficácia a longo prazo não é clara[296, 297]. Em uma grande série retrospectiva com imunoterapia para todos os antígenos fúngicos e não fúngicos, um curso de 3-4 anos de imunoterapia subcutânea (ITSC) demonstrou benefício 12-26 meses após a descontinuação por menor recorrência[298, 299] e redução de revisão cirúrgica no grupo IT[298, 300]. No entanto, um estudo subsequente do mesmo grupo em uma amostra menor de pacientes com acompanhamento a longo prazo variando de 46 a 13 meses não demonstrou nenhum benefício do ITSC com 60% dos pacientes com mucosa normal ou apenas edema leve na endoscopia, enquanto 100% dos pacientes sem ITSC apresentavam mucosa normal ou edema leve[301]. Este estudo não foi randomizado e obviamente tem o potencial de viés na seleção de grupos de tratamento. Estudos não controlados sobre imunoterapia sublingual demonstraram benefício nos níveis de IgE, juntamente com parâmetros objetivos[302]. Infelizmente, a natureza atópica do RSFA e a inclusão da hipersensibilidade tipo 1 tornam o tratamento concomitante de RA e asma em pacientes com RSFA um fator de confusão significativo e obscurece os resultados[303]. A revisão sistemática de Gan et al. identificaram dois estudos de coorte retrospectivos, embora mal classificados como controlados por caso, esses estudos avaliavam pacientes com e sem imunoterapia em uma população comum de pacientes com RSFA pós-cirúrgicos[293] e, portanto, tinham um desenho de coorte retrospectivo com mais precisão. Ambos os estudos concluem um benefício, mas os fatores de confusão mencionados acima atuam como um potencial viés (Tabela 8.6.4.).

Conclusão	Nível
A imunoterapia para antígenos fúngicos e não fúngicos em indivíduos atópicos com RSFA é provável que melhore os sintomas e reduza a cirurgia de revisão	2b

8.6.4.5.4 Antifúngicos - tópicos ou sistêmicos

Existem dados limitados para apoiar o uso de antifúngicos orais na RSFA. Várias séries de casos relataram os benefícios das terapias antifúngicas sistêmicas em pacientes com RSFA[292, 304, 305]. Reconhece-se que o itraconzol tem efeitos anti-inflamatórios e, portanto, é necessário um estudo controlado[306].

Dois ECR recentes são dignos de nota. O primeiro, Verma et al., tem um grupo controle 'sem tratamento antifúngico'[307]. Embora os autores tenham encontrado alguma evidência de redução da inflamação na endoscopia e radiologia, foi apenas no pré-operatório entre tratados e controles e os resultados dos sintomas foram semelhantes. O outro estudo de Rojita et al. não encontrou diferença entre o corticosteroide oral e o itraconazol e os declararam semelhantes, mas foi observada uma taxa geral de resposta muito baixa (<25%) e não foi usada irrigação nasal[308]. O efeito combinado sobre os sintomas após a cirurgia não favoreceu a terapia antifúngica (Figura 8.6.3.) e a prevenção de recorrência, incluindo ajustes para aqueles perdidos no acompanhamento, também não apoiaram o uso de antifúngicos (Figura 8.6.4.) Três ECR de qualidade muito baixa foram relatados. O primeiro avaliando um tratamento de dois meses de

Figura 8.6.3 "Forest plot" do efeito dos antifúngicos orais para o tratamento pós-operatório dos sintomas em RSFA.

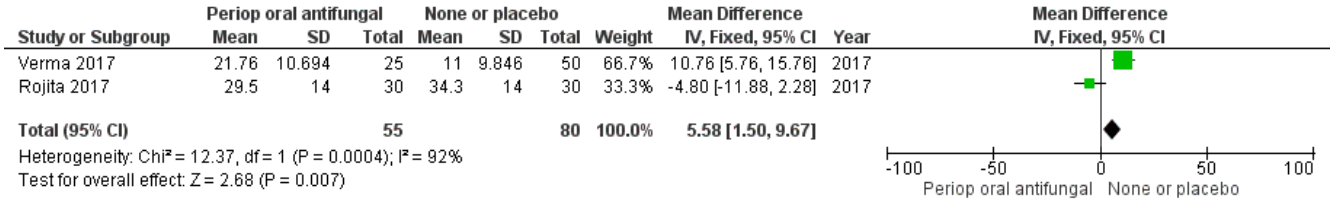
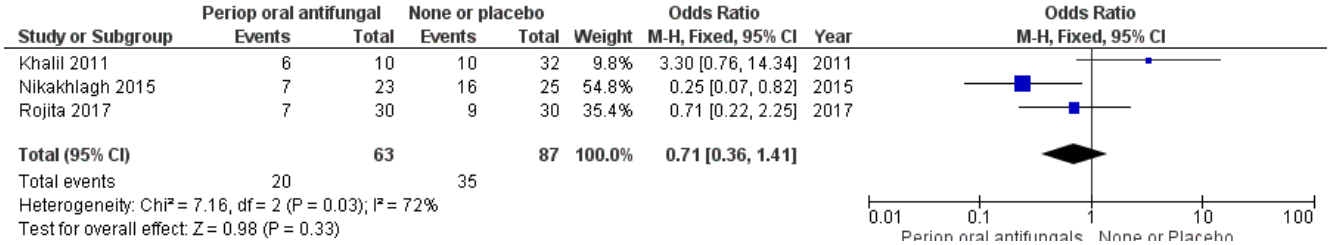


Figura 8.6.4 "Forest plot" do efeito dos antifúngicos orais para a prevenção da recorrência em RSFA.



itraconazol oral (100 mg / duas vezes ao dia) em comparação com nenhuma terapia antifúngica e ambos os grupos receberam corticosteroides sistêmicos e tópicos. Este estudo demonstrou pouco benefício com a adição de terapia antifúngica. No entanto, embora os autores tenham sugerido que "pode haver um benefício", o relato incompleto dos dados e a falta de análise estatística não suportam isso e os resultados parecem semelhantes entre os grupos. Um ECR semelhante de baixa qualidade por Gupta et al. não encontrou nenhum benefício em um estudo com 34 pacientes com RSFA no pós-operatório, que foram randomizados em três braços: 1) itraconazol + ducha nasal (n = 11); 2) cosrticosteroide nasal tópico + ducha nasal (n = 12); e 3) ducha nasal isolada (n = 11). Os autores reconhecem que o estudo pode ter pouca relevância[294]. Kahil et al. relataram um ECR de baixa qualidade em 50 pacientes em múltiplos braços de tratamento, mas incluíram um grupo de 'tratamento não antifúngico' [309]. Este estudo careceu de análise estatística e o grupo controle e o grupo antifúngico oral foram semelhantes e apresentaram as maiores recorrências entre todos os grupos.

As revisões sistemáticas anteriores sobre o tratamento antifúngico na RSC incluíram um estudo avaliando antifúngicos orais (terbinafina 625 mg / dia por seis semanas). Neste estudo, os pacientes com RSFA foram incluídos em uma população mais ampla de RSC[310]. Este estudo não encontrou benefício e, juntamente com os dados dos três ensaios clínicos randomizados de baixa qualidade, não consegue ir além das conclusões da metanálisee e da revisão prévia da Cochrane sobre terapias antifúngicas tópicas e sistêmicas em todos os pacientes com RSC, que não demonstraram nenhum benefício [311] (quadro 8.6.5.).

Existem poucos estudos que avaliam a terapia antifúngica tópica em uma população dedicada a RSFA. Uma revisão sistemática do tópico por Mistry e Kumar[312] identificou dois ECR que incluíam RSFA em uma população mais ampla de RSC, mas nenhum deles encontrou evidências convincentes de benefício[313, 314]. Dos dois estudos com grupos de tratamento dedicados no RSFA, um é uma série de casos[315] e o outro um ECR com baixa relevância com relatórios e análises incompletos [309] (Tabela 8.6.6.).

Conclusões	Nível
Antifúngicos orais podem reduzir inflamação e recidiva na RSFA	1b
Antifúngicos orais podem reduzir a recorrência na RSFA	4
Antifúngicos orais não melhoram sintomas na RSFA	1b(-)
Antifúngicos tópicos podem ser benéficos na RSFA	4

8.6.4.5.5 Outras intervenções médicas

Um único estudo de caso utilizando terapia com antagonista de leucotrienos no RSFA foi relatado com benefício[316].

Um estudo prospectivo, randomizado, único-cego, de pacientes com RSFA, que falharam na cirurgia e no tratamento médico máximo no pós-operatório, utilizou o mel de Manuka em uma narina. No geral, o grupo falhou em demonstrar melhorias [317]. Existem 8 pacientes de um relato de caso e uma pequena série de casos sobre o uso bem-sucedido do omalizumabe no tratamento do RSFA refratário à cirurgia e corticosteroides orais [318]. Os sete (n = 7) pacientes com RSFA e asma em omalizumab tiveram um regime de tratamento médio de sete meses com redução significativa no SNOT22 e uma redução de 60% na carga de inflamação nos escores endoscópicos[319]. Ambos os estudos mostram uma redução no uso de corticosteroides e outras terapias.

Conclusões	Nível
Anti-leucotrienos podem reduzir sintomas em RSFA	5
O mel de Manuka topicamente não melhora os resultados	1b(-)
Omalizumabe (anti-IgE) pode melhorar os resultados na RSFA	4

8.6.4.5.6 Cirurgia

Há uma recomendação quase unânime de que a cirurgia é necessária como uma intervenção de primeira etapa para a RSFA [278, 293, 320, 321]. O objetivo da cirurgia requer desbridamento cirúrgico dos seios envolvidos, removendo assim a estimulação antigênica. Uma revisão retrospectiva relatou que a remoção incompleta de

toda mucina fúngica e eosinofílica contribuiu para a recorrência da doença e a necessidade de cirurgia de revisão[322]. A taxa de recorrência no braço cirúrgico do estudo Ikram[287] foi de 50% em dois anos. As taxas gerais de recorrência após a cirurgia foram relatadas de 10% a 100%[320].

Quando ocorrem erosões na base do crânio com neuropatias cranianas, a cirurgia é a única intervenção bem-sucedida e a resolução espontânea não foi relatada[323-326]. Da mesma forma, a correção da proptose a longo prazo não é relatada sem cirurgia. Somente a cirurgia sinusal, para tratar a RSFA, geralmente é tudo o que é necessário e as reconstruções orbitais não são necessárias[327].

O tratamento do lado contralateral não envolvido é controverso. Um estudo recente relatou que até 30% dos lados contralaterais 'normais' se envolvem no processo da doença. Um estudo recente mostrou que até 30% dos lados contralaterais "normais" são afetados. No entanto, os autores relataram que o uso de corticosteroide pós-cirúrgico reduziu drasticamente a recorrência contralateral (OR 0,11, IC 95% 0,01-0,87, valor de p 0,01). Se o lado contralateral apresenta sintomas pré-operatórios precoces e/ou sinais de inflamação radiológica, é mais provável que ele se envolva (OR 3,49, IC 95% 1. 19-10,22, valor de p 0,02)[328].

Conclusões	Nível
A cirurgia é necessária para resolver e tratar a RSFA, incluindo suas complicações	1c
A reconstrução orbital não é necessária para resolver a proptose	4
O seio contralateral deve ser tratado se houver alterações radiológicas de inflamação	4

8.7. Vasculites, doenças granulomatosas e seu papel na RSC

8.7.1 Vasculite

8.7.1.1 Classificação

A classificação da vasculite é desafiadora devido à natureza heterogênea das condições. Em 2012, o Consenso de Chapel Hill sobre a nomenclatura da vasculite foi revisado [329] (Tabela 8.7.1.), mas continua baseado principalmente na patologia, afetando especificamente o tamanho dos vasos sanguíneos (grandes, médios e pequenos), com aplicabilidade clínica limitada [330-332]. A classificação reconhece vasculite primária e secundária, bem como doença de órgão único. Esta última categoria não deve ser confundida com formas localizadas de vascultite, que podem se tornar sistêmicas, como granulomatose com poliangiite (GPA) e granulomatose eosinofílica com polangiite (GEPA). Também pode ser difícil determinar na doença do GPA, GEPA, Behcet e Kawasaki qual o tamanho dos vasos envolvidos. Do mesmo modo, a utilização dos anticorpos circulantes antineutrófilos (ANCA) como forma de classificação não é aplicável a um subconjunto de vasculites nas quais ANCA não é detectável. Existem inúmeros outros sistemas de classificação, reconhecidas pelo Colegio Americano de Reumatologia, da Agência Europeia de Medicamentos e do estudo aprovado pelo ACR / EULAR para desenvolver critérios de diagnóstico e classificação para vasculites (DCVAS) [333]. A vasculite associada à ANCA inclui GPA, GEPA e poliangiite microscópica (PAM) e frequentemente afeta o trato respiratório superior e, especificamente, a região sinonasal, onde podem ser confundidos com formas mais comuns de rinossinusite crônica.

8.7.2. Granulomatose com poliangiite (GPA)

Granulomatose com poliangiite (GPA) (anteriormente Granulomatose de Wegener) é definida como uma doença inflamatória crônica idiopática caracterizada por lesões granulomatosas necrosantes e vasculite sistêmica fortemente associadas a anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (C-ANCA) [334].

8.7.2.1 Epidemiologia

A verdadeira incidência de GPA foi subestimada no passado. Mesmo com o advento do teste ANCA, muitas formas localizadas da doença podem não ser reconhecidas. Na Europa, foi relatada uma prevalência de 23,7 por milhão e nos EUA 30 por milhão[335]. A incidência geral varia de 2,9-12/1.000.000 ano, dependendo da região geográfica.

8.7.2.2 Fisiopatologia

A fisiopatologia do GPA é provavelmente autoimune. Vários estudos in vitro e in vivo indicaram que o ANCA induz a vasculite sistêmica[334] pela ligação e ativação de neutrófilos, que causa a liberação de radicais de oxigênio, enzimas líticas e citocinas inflamatórias. O ANCA também pode induzir a formação de complexos imunes e pode aderir diretamente e matar células endoteliais, causando vasculite[336]. Embora o PR3-ANCA (proteinase-3) seja altamente específico para o GPA, o gatilho inicial pode ser uma infecção ou outros fatores ambientais possivelmente combinados com uma suscetibilidade genética. Colonização do nariz por *Staphylococcus aureus* encontra-se com maior frequência no GPA, em comparação com o RSC e controles (72% v 28% v 25%) [337] e tem sido fortemente implicado como um agente causador, especialmente em recaídas [338, 339] que são reduzidos pelo uso de um agente antiestafilococos, como o trimetoprim/sulfametoxazol [340]. Um amplo estudo do genoma em 1233 pacientes mostrou uma forte associação com o HLA-DP e genes que codificam alfa 1 antitripsina (SERPINA1) e proteinase 3 (PRTN3) [341]. Uma revisão de Relle et al. [342] também identificou alguns grupos de genes de suscetibilidade CTLA4, PTPN22, COL11A2, SERPINA1 e MHCC classe II.

8.7.2.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Clínica (Tabela 8.7.2.)

O pico de incidência ocorre na quarta a quinta décadas, com média de 50 anos, mas o GPA pode ocorrer em qualquer idade (faixa de 9 a 97 anos) [343-345]. Pacientes> 65 anos no início têm um padrão diferente de comprometimento de órgãos, menor comprometimento do trato respiratório superior e maior morbidade e mortalidade [346, 347]. Homens e mulheres parecem igualmente afetados e a grande maioria é caucasiana (93%) [348]. No entanto, existem evidências de que os homens são mais propensos a ter doença 'grave' e as mulheres o fenótipo mais 'limitado'. Classicamente, a GPA afeta o nariz, pulmões e rins, mas pode se apresentar em qualquer sistema e são reconhecidas formas limitadas da doença [348]. O Grupo Europeu de Estudo sobre Vasculite (EUVAS) distingue o GPA 'localizado' (ou seja, GPA restrito ao trato respiratório) e o GPA ' sistêmico precoce ' (ou seja, GPA não iminente sem envolvimento de órgãos renais) do

GPA 'generalizado' [349]. Dois terços dos pacientes apresentam inicialmente um sintoma relacionado à otorrinolaringologia, dos quais a maioria é rinológica (~ 40%), depois otológica (~ 15%) e laringofaríngea (~ 5 %) [350-352]. Os sintomas nasais foram mais comuns naqueles diagnosticados <40 anos (55%) em comparação com aqueles> 60 anos (27%). Durante o curso da doença, a maioria apresenta sintomas nasais com pacientes com crostas (75%), corrimento (70%), congestão nasal (65%), sangramento (59%), redução do olfato (52%) e dor facial (33%)[351]. A hiposmia pode ser causada por obstrução mecânica da região olfativa, envolvimento específico do nervo craniano[353], secundária ao tratamento imunossupressor[354] ou devido a qualquer processo autoimune sistêmico[355, 356]. O paladar também é reduzido, mas menos que o olfato[353]. A dor facial profundamente arraigada pode ser secundária ao envolvimento do seio ou devido a uma osteíte do osso médio da face, indicativa da atividade da doença. Um colapso característico da ponta nasal ocorre em 18-25%, o que pode ou não estar associado à perfuração septal em até 30%. No exame endoscópico, a mucosa nasal é geralmente muito friável, granular e coberta com sangue e crosta crônica, além de aderências. Pode haver comprometimento ósseo e/ou erosão que pode resultar em meningite se a base do crânio estiver envolvida e fibrose do ducto nasolacrimal produzindo epífora. Toda a estrutura interna do nariz pode desaparecer, criando uma grande cavidade sem identidade[344.369].

Em outros locais do trato respiratório superior, os pacientes podem apresentar perda auditiva (condutiva, neurossensorial ou mista), vertigem, zumbido e paralisia do nervo facial.

Na boca, pode haver gengivite, ulceração e fístulas oro-antrais, embora menos extensivamente que o observado com o abuso de cocaína. Além disso, pode ocorrer estenose subglótica (16%) e paralisia de prega vocal, cujos sintomas podem ser atribuídos incorretamente ao trato respiratório inferior. A estenose subglótica deve ser considerada em todos os pacientes com dispneia, rouquidão ou estridor inspiratório e estima-se que ocorra em cerca de 16% dos pacientes com GPA[357].

Embora o GPA possa se apresentar de várias maneiras, muitas vezes o desenvolvimento de sintomas respiratórios superiores relativamente pequenos está associado a uma indisposição desproporcional, fadiga, perda de peso e suores noturnos, anunciando doença generalizada, cujos sintomas e sinais sistêmicos são inúmeros. A qualidade de vida é significativamente afetada no GPA, como mostra o Short Form-36 geral[344, 358], que melhora com a remissão. O Sinonasal Outcome Test - SNOT -22 demonstrou o efeito significativo do envolvimento sinonasal na QV geral relacionada à saúde[344]. A atividade da doença pode ser medida usando o Escore de atividade da vasculite de Birmingham (BVAS) [359], um Índice de Dano de Vasculite (VDI)[360] e uma classificação ELK de envolvimento de órgãos (ENT, pulmão, rim)[361].

O diagnóstico pode demorar 6 meses ou mais[343, 351], tornando a condição potencialmente fatal. O atraso foi maior quando os pacientes apresentaram sintomas oculares (> 14 meses), mas os sintomas otorrinolaringológicos foram associados ao segundo atraso maior de> 8 meses. Isso é particularmente decepcionante, pois mais da metade dos pacientes (56%) procurou um cirurgião otorrinolaringologista antes do diagnóstico.

Em uma coorte retrospectiva não controlada de 89 pacientes com GA diagnosticados entre 1996 e 2016, aqueles que apresentaram envolvimento otorrinolaringológico tiveram uma taxa de sobrevida maior em 5 anos do que aqueles que apresentaram outra doença sistêmica (98% v 78%) e a participação do otorrinolaringologista foi um preditor independente de um melhor resultado (OR 0,37, IC 95% 0,2-0,8, 0,019) [362].

Investigações (Tabela 8.7.3.)

Os testes ANCA tornaram-se a base do diagnóstico na vasculite.

Os testes de imunofluorescência indireta (IIF) para os anticorpos citoplasmáticos e neutrófilos são comumente solicitados em primeiro lugar, seguidos por ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISAs) para anticorpos direcionados contra a proteinase 3 (PR3) e mieloperoxidase (MPO). Tendo sido dividido em c-ANCA e p-ANCA (citoplasmático versus perinuclear) por IIF, o ELISA os vincula à presença de PR3 e MPO, respectivamente. O cANCA é 99% específico, com uma sensibilidade de 73%, utilizando técnicas combinadas de IIF e ELISA, mas a crescente disponibilidade de imunoensaios específicos para antígenos confiáveis (ELISA) está substituindo a necessidade de imunofluorescência indireta [363]. Um teste c-ANCA positivo e a proteinase-3 (PR3) confirmarão o diagnóstico clínico de GPA em até 95% dos pacientes com doença sistêmica ativa. No entanto, o c-ANCA carece de sensibilidade nas formas limitadas da doença, caindo para 50% e/ou após a terapia com corticosteroides, de modo que um ANCA negativo não exclui o GPA.

Embora um c-ANCA positivo esteja geralmente associado ao GPA e um p-ANCA com MPO e GEPA, é reconhecido que ~ 5% dos pacientes com GPA têm um p-ANCA / MPO positivo.

O monitoramento seqüencial do c-ANCA pode ser útil na previsão de recidiva [364], mas nem todos os pacientes mostram o padrão clássico de flutuação com a atividade da doença.

O teste ANCA é complementado por uma VHS aumentada (taxa de sedimentação eritrocitária) e PCR (proteína c-reativa), função renal alterada nos testes de sangue e urina (proteinúria, hematúria microscópica e lançamentos de glóbulos vermelhos) e imagiologia de tórax (mostrando granulações, infiltração cavitação necrótica, fibrose). Um teste ANCA deve ser considerado em qualquer paciente com manifestações clínicas suspeitas, em particular crostas e sangramentos nasais, especialmente se eles se sentirem desproporcionalmente indispostos.

Abuso de cocaína

O abuso de cocaína na forma de aspiração nasal pode induzir destruição significativa da linha média do nariz e palato[365], muitas vezes precedida por obstrução nasal progressiva, epistaxe e crostas que se assemelham aos sintomas sinonasais do GPA. O grau e a distribuição da destruição são maiores na vasculite induzida por cocaína do que no GPA, isso decorre pelo aumento anormal da apoptose e dos danos celulares causados pela cocaína[366]. Esse dano ainda é mais provável pela adição ilícita de levamisole à cocaína[367]. O c-ANCA e o PR-3 também podem ser positivos, dificultando a diferenciação entre as condições[365, 368], mas apoptose maciça com abundante expressão de caspase-3 e 9 é encontrada nos usuários de cocaína, mas não nos pacientes com GPA, e o ANCA reage com elastase de neutrófilos humanos (HNE) no grupo cocaína, mas não em vasculite autoimune, portanto, isso pode auxiliar no diagnóstico diferencial, apoiado nos níveis teciduais de cocaína.

Imagem

Em um paciente sem histórico de cirurgia sinonasal anterior, uma combinação de destruição óssea (60-75%), perda septal (59%) e nova formação óssea (50-78%) na CT é altamente suspeita de GPA (localizado e sistêmica) [352, 369-374], especialmente quando acompanhada por ressonância magnética por um sinal de gordura proveniente da parede do seio esclerótico ('linhas de trilho'), dando um sinal alto nas sequências ponderadas em T1 [369]. No entanto, no início da doença, o achado mais frequente é de espessamento mucoso inespecífico no nariz ou seios paranasais (87%), o que pode não gerar suspeitas de vasculite [369, 373]. Por outro lado, a perda progressiva de estruturas do meio da face pode simular um linfoma de células NK/T.

A imagem dos pulmões deve ser realizada para revelar infiltração difusa, múltiplos nódulos pulmonares (2-4 cm de diâmetro) ou grandes massas granulomatosas necróticas cavitárias (10 cm de diâmetro ou mais), algumas com níveis de líquido. A imagem da órbita e da laringe deve ser considerada dependendo dos sintomas clínicos.

Histopatologia

O GPA é caracterizado por três achados principais: inflamação granulomatosa, necrose e vasculite que afetam vasos pequenos a médios (capilares, vênulas, arteríolas e artérias). Os granulomas são compostos por células T CD4 + e CD8 +, células CD28 - T, histiócitos, linfócitos CD20 + B, granulócitos neutrófilos, macrófagos e células gigantes multinucleadas em torno de uma área de necrose central [334]. Eosinófilos ocasionais podem confundir o diagnóstico com GEPA. A biópsia de tecido dos rins ou pulmão pode confirmar o diagnóstico, mas a biópsia nasal, embora mais fácil de obter, é menos confiável e pode ser relatada como 'consistente com', em vez de definitivamente com o GPA, pois devem apresentar, todos os três critérios de necrose, inflamação granulomatosa e vasculite[375, 376]. Tecido anormal do seios paranasais fornecem um amostra melhor[377], especialmente quando a biópsia é guiada pela endoscopia em uma cavidade limpa e vasoconstricta[378]. A biópsia da mucosa é mais útil em pacientes GPA localizados negativos para c-ANCA. Um estudo de Borner et al. [379] mostrou que, embora a biópsia tenha sensibilidade mais baixa (47%) do que o teste ANCA em geral, nessas circunstâncias, ela tem uma especificidade de 96% e um valor preditivo positivo de 78% vs 73% com c-ANCA.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui qualquer uma das outras condições granulomatosas, como sarcoidose, linfoma de células NK / T, uma variedade de condições infecciosas, como tuberculose, rinoscleroma ou doenças fúngicas, particularmente rinosporidiose e outras condições autoimunes, como LES ou poliarterite nodosa.

8.7.2.4 Tratamento

Sem tratamento, a sobrevida média do GPA sistêmico é de cinco meses. O tratamento imunossupressor moderno, seguindo uma estratégia de indução e manutenção de remissão combinada, melhorou significativamente a sobrevida média para 21,7 anos a partir do diagnóstico[380], com uma melhora significativa nas últimas quatro décadas, auxiliada por uma maior conscientização e diagnóstico[381]. No entanto, ~ 10% nunca alcançam remissão, ocorrem recaídas em até 50% dos indivíduos e taxas de mortalidade de 5% ou mais ainda são relatadas[382].

Sistêmico

Em doenças generalizadas ou graves,tratamentos com altas doses de corticosteroides sistêmicos e ciclofosfamida pulsada visam induzir rapidamente a remissão para limitar os danos nos órgãos e mantê-los com a dose mais baixa para minimizar os efeitos colaterais dos medicamentos[383]. Às vezes, o metotraxato é usado para obter remissão e como manutenção em doenças que não ameaçam os órgãos[384].

Anticorpos monoclonais, em particular o anticorpo anti-CD20, rituximabe, são agora amplamente utilizados[385, 386]. O estudo RAVE (Rituximab para Vasculiti associado a ANCA)[387] em 197 pacientes mostrou que a infusão intermitente de rituximab é equivalente à ciclofosfamida diária para indução da remissão e superior na doença recorrente, mas pode não melhorar seus problemas crônicos de ORL[388].

Para manutenção a longo prazo, além de doses baixas de prednisolona e rituximabe, foram utilizados azatioprina e micofenolato mofetil. Estes atuam como "poupadores de corticosteroides", reduzindo assim a dose necessária de prednisolona ou são usados como monoterapia, pois são menos frequentemente associados a efeitos colaterais significativos[383]. Inibidores do TNF-alfa, como infliximab e etanercept, têm sido menos eficazes e outros monoclonais como o belimumab (anticorpo IgG1 contra B-Lys) estão sob investigação[386].

Como as recaídas podem ser desencadeadas por muitos eventos, desde um episódio de influenza até a gravidez, o tratamento precisa de vigilância constante. A titulação do tratamento contra a atividade da condição e os efeitos colaterais dos medicamentos são geralmente monitorados com ANCA regular, hemograma completo, VHS, PCR, testes de função renal e pulmonar, idealmente em um ambiente multidisciplinar, embora a faixa metodológica na literatura dificulta a apresentação do melhor protocolo[389]. A célula CD8 + -T pode ser usada para identificar recorrência[383]. Aqueles que tomam corticosteroides a longo prazo precisam de densitometria óssea e a profilaxia contra a osteoporose.

Como não se sabe se todas as formas localizadas se espalham sistemicamente nem se o tratamento de doenças limitadas impede a disseminação, a decisão de iniciar a imunossupressão pode ser difícil. Não está claro por quanto tempo os pacientes precisam ser tratados, mas a manutenção é recomendada por 18 meses. Em muitos indivíduos, a doença acaba se esgotando, mas eles ainda podem exigir uma pequena dose de reposição de corticosteoides.

Nasal

Irrigação nasal, sprays ou cremes tópicos de corticosteroides intranasais, por exemplo, triancinolona e/ou lubrificante nasal, como gotas de glicose a 25%, pomada de mel ou gel aquoso são geralmente recomendados juntamente com a eliminação regular das crostas[377] (Nível IV evidência).

O possível papel etiológico do *Staphylococcus aureus* levou ao uso de co-trimoxazol oral a longo prazo (trimetoprim sulfametoxazol) e cremes anti-estafilocócicos tópicos no nariz[390] (evidência de nível I).

A cirurgia endoscópica tem um papel muito limitado e está associada a maus resultados, aumento de cicatrizes e aderências, portanto esse deve ser o último recurso. Ocasionalmente, a explora-

ção endoscópica de um seio opaco pode ser feita para confirmar que a opacificação é granulação / fibrose ao invés de infecção; raramente uma dacrocistorrinostomia pode ser realizada ou reparo da base do crânio secundária à erosão óssea nos casos de meningite [345, 377].

É improvável que o reparo da perfuração septal seja bem-sucedido a longo prazo, portanto, às vezes, os botões septais são oferecidos, embora possam aumentar a crosta. A melhora cosmética da deformidade nasal externa foi realizada com sucesso depois que a doença ficou inativa por um período de tempo razoável (por exemplo, um ano) [391].

8.7.3 Granulomatose eosinofílica com poliangiite

A granulomatose eosinofílica com poliangiite (GEPA) (anteriormente Síndrome de Churg Strauss)[329, 392] é uma forma rara de vasculite caracterizada por asma no início do adulto, rinite grave, pólipos nasais e outras manifestações sistêmicas como resultado da infiltração eosinofilia generalizada granulomatosa de tecidos. O consenso de Chapel Hill o definiu como ' inflamação granulomatosa rica em eosinófilos do trato respiratório e vasculite necrosante de vasos de pequeno a médio porte, associados à eosinofilia'. No entanto, a nomenclatura foi contestada, pois apenas 59% dos pacientes com esse diagnóstico têm evidências de polangiite [393].

8.7.3.1. Epidemiologia

A prevalência geral da doença varia de 10,7 a 13 casos/milhão de habitantes, com uma incidência anual de 0,5 a 6,8 novos casos / milhão de habitantes [394]. No entanto, entre pacientes com asma, a incidência é tão alta quanto 67 por milhão [395].

8.7.3.2 Fisiopatologia

A etiologia é desconhecida, embora seja provavelmente uma doença autoimune mediada por Th2 idiopática que afeta eosinófilos, células endoteliais e linfócitos. Foi sugerido que a exposição a certos alérgenos, medicamentos, vacinas, retirada de corticosteroides e infecção pulmonar podem iniciar a cascata inflamatória[396-398]. Foi sugerido que antagonistas do antileucotrieno, como o zafirlucaste e o montelucaste[396], quando usados para asma em alguns pacientes, poderiam deflagar o GEPA. Como sempre, o consenso é que estas drogas podem ser utilizadas, se necessário em GEPA, como o aparecimento ou era coincidente ou resultou quando os sintomas de GEPA foram deflagrados após redução e/ou retirados dos corticosteroides orais[399, 400]. Outros fármacos implicados no aumento do GEPA incluem antibióticos (macrolídeos), terapia de reposição de estrogênio e carbamazepina, sugerindo uma reação de hipersensibilidade. Há também alguma evidência de uma predisposição genética em relação aos alelos HLA-DRB1 * 04 e * 07 e ao HLADRB4 relacionado[401, 402]. No GEPA, o ANCA anti-mieloperoxidase pode estar associado ao HLA-DQ[341].

A infiltração eosinofílica e o dano endotelial são provavelmente os mecanismos fisiopatológicos mais importantes. Linhas de células T periféricas de pacientes com GEPA podem produzir citocinas associadas a Th2, como IL4 e IL13 e IL5, são reguladas positivamente na doença ativa, oferecendo possibilidades terapêuticas[403]. No entanto, uma resposta Th2 exagerada não pode ser responsável por todas as manifestações do GEPA e há evidências de envolvimento das células Th1 e Th17 secretando grandes quantidades de IL-17a nos estágios finais da doença. A eoxtaxina-3 produzida pelas células endoteliais e epiteliais pode contribuir para a infiltração de tecido eosinofílico e danos adicionais ao tecido podem ser causados por proteína catiônica eosinofílica de eosinófilos ativados. Eles também secretam grandes quantidades de IL25, o que provoca respostas Th2, mantendo um círculo vicioso[403].

Níveis aumentados de razões IgG4 e IgG4 / IgG no GEPA levaram à sugestão de que o GEPA possa fazer parte do espectro da doença IgG4[404].

Como no GPA, acredita-se que formas precoces localizadas de GEPA possam existir, particularmente no trato respiratório superior[403].

8.7.3.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

De acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia[405], pelo menos quatro dos seis critérios devem estar presentes:

1) Uma história médica de asma
2) Eosinofilia> 10%
3) Mono- ou polineuropatia
4) Infiltrados pulmonares não fixados
5) Anormalidades do seio paranasal
6) Biópsia incluindo uma artéria, arteríola ou vênula mostrando eosinófilos acumulados no tecido extravascular.

Clínica (Tabela 8.7.2.)

A proporção de homens para mulheres na literatura varia de 58:43 a 39:54 com idade média entre 49-52 anos nos 28 estudos incluídos em uma revisão sistemática de Goldfarb[406]. Pode se manifestar entre 7-74 anos, com idade média de início de 38 a 54 anos[403]. Nenhuma predisposição étnica foi determinada[407]. A condição geralmente segue três estágios clínicos. O estágio prodrômico é caracterizado por rinite alérgica, RSC com ou sem pólipos e asma [408, 409]. Esse estágio pode anteceder a vasculite aberta por meses a muitos anos (média de oito anos)[396]. O segundo estágio 'eosinofílico' é caracterizado por eosinofilia tecidual e periférica.

A fase 'vasculítica' final envolve doença extrapulmonar com vasculite, associada a manifestações graves e fatais, incluindo polineuropatias, miocardite, hemorragia cerebral, derrames isquêmicos e perfurações intestinais.

Em uma revisão sistemática[406] de 1175 pacientes com GEPA, 48-96% apresentaram manifestações de cabeça e pescoço, muitas vezes sinonasais[410]. Estes incluem obstrução nasal (95%), crostas (75%), sangramento (60%), rinorreia (95%), dor facial, perda de olfato (90%) e espirros (80%) associados a rinite alérgica (43%) e rinossinusite crônica com (54%) e sem polipose nasal (70%). Além da crosta nasal, hipertrofia dos cornetos inferiores, edema da mucosa, sinéquia e pólipos nasais podem ser observados na endoscopia[411, 412]. Os testes olfativos com bastões Sniffin 'em 62 indivíduos apresentaram normosmia em 79%, hiposmia em 11%, anosmia em 29% e disosmia em 40%[412]. A rinomanometria anterior em 86 indivíduos mostrou obstrução nasal grave em um terço. Foi encontrado um SNOT-22 médio de 41,5, comparável aos pacientes com RSC sem vasculite[410]. Como conseqüência, os pacientes são frequentemente vistos pela comunidade otorrinolaringológica, que pode não suspeitar o potencial de uma doença sistêmica mais grave, mas está em uma posição única para fazer

um diagnóstico precoce e evitar complicações tardias da doença [413]. O GEPA deve ser considerado em qualquer paciente com polipose nasal grave que não esteja respondendo à terapia convencional. As manifestações otorrinolaringológicas e sistêmicas são mostradas na Tabela 8.7.2. Em uma série, o atraso médio entre o diagnóstico e a apresentação ao médico com piora dos sintomas foi de 18,5 meses (variação de 1 a 71 meses, DP 21,6)[410], enquanto o atraso médio entre o diagnóstico de asma e o diagnóstico de GEPA de 11,8 ± 18,2 anos foi relatado[414].

Investigações (Tabela 8.7.3.)

O GEPA ativo é caracterizado por eosinofilia periférica acentuada (geralmente> 1500 células / ul ou> 10%)[403]. Geralmente, há um aumento inespecífico da IgE se os pacientes não tomam corticosteroides sistêmicos para a asma.

O GEPA é uma das vasculites associadas ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA). Os padrões de imunofluorescência com o ELISA detectando um anticorpo para a mieloperoxidase (MPO) é o achado de positividade para GEPA ANCA mais comum, mas os valores para a positividade para p-ANCA variam. Foi relatado que 26-48% têm um p-ANCA positivo, mas esse número aumenta para 75% com envolvimento renal[415] e outros estudos aumentam 35-77%, portanto, um ANCA negativo não descarta o GEPA e um ANCA positivo pode não ser essencial para o diagnóstico no fenótipo de cabeça e pescoço[329, 395, 416-419]. Em geral, os pacientes pANCA-positivos têm maior probabilidade de ter neuropatia periférica, glomerulonefrite e púrpura (devido a vasculite de pequenos vasos) em comparação com aqueles com envolvimento miocárdico, respiratório e gastrointestinal que são mais frequentemente negativos para pANCA[416, 420].

Outros biomarcadores foram investigados, incluindo a proporção sérica de TARC / CCL17, eotaxina-3, IgG4 e IgG4 / IgG, mas nenhum foi útil na discriminação entre doença ativa e remissão [421].

Imagem

A CT do seio não mostra nada além do que seria esperado na RSCcPN difusa, isto é, pan opacificação [422]. Escores médios de Lund-Mackay de 9 a 17 foram relatados em grandes coortes de GEPA [412, 422]. Expansão e erosão óssea podem ser observadas no complexo etmoidal com o aumento da distância intercantal. Além disso, pode haver evidências de formação de mucocele, principalmente na região fronto-etmoidal. Recomenda-se a CT de alta resolução do tórax para demonstrar infiltrados pulmonares migratórios atípicos 'macios' ou nodulares, que seriam observados apenas em 64% das radiografias simples de tórax[423]. Nódulos periféricos (25%), opacidades em vidro fosco (86%) e espessamento da parede brônquica e bronquiectasias (66%) também são encontrados na CT.

Histopatologia

Histopatologicamente, a condição é caracterizada por inflamação e infiltração eosinofílica, granulomas extravasculares e vasculite necrosante na presença de asma. Entretanto, em estudos em que o tecido sinonasal foi examinado, observou-se infiltração eosinofílica em 35-100%, enquanto vasculite necrosante e granulomas eosinofílicos não foram observados[408, 424].

Embora a histologia seja importante, isso é combinado com critérios clínicos para o diagnóstico e um baixo limiar de suspeita é necessário em qualquer paciente com doenças eosinofílicas, como asma significativa de início na fase adulta, RSCcPN recorrente e rinite alérgica. Uma vez diagnosticado o GEPA, recomenda-se a investigação de comprometimento do pulmão, rim, coração, gastrointestinal e nervo periférico, pois estes estão associados a um mau prognóstico[394]. Isso pode incluir exames de imagem, biópsia, lavagem broncoalveolar, função renal e cardíaca.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é de outras pneumonias eosinofílicas, síndrome hipereosinofílica idiopática, granulomatose positiva para c-ANCA e poliangiite microscópica, sarcoidose, aspergilose broncopulmonar alérgica e infecções parasitárias. Assim, além da ANCA, a Força-Tarefa de Consenso da GEPA recomendou como exame diagnóstico diferencial mínimo inicial o seguinte: testes sorológicos para toxocaríase, HIV, IgE específica e IgG para Aspergillus spp, uma pesquisa por Aspergillus spp no escarro e/ou líquido de lavagem broncoalveolar, triptase e vitamina B12, hemograma completo e CT do tórax[394]. No entanto, o GEPA geralmente pode ser diferenciado de outras vasculites sistêmicas primárias pela presença de asma e uma eosinofilia sanguínea acentuada.

8.7.3.4 Tratamento

Em 2009, a Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) publicou recomendações de tratamento para vasculites de vasos pequenos e médios. Sem tratamento, a taxa de mortalidade é alta quando a fase de vasculite é atingida[425, 426]. Um manejo multidisciplinar é amplamente recomendado na literatura[394] e, com tratamento adequado, as taxas de sobrevivência são comparáveis ao GPA[426].

Estudos de longo prazo mostraram que as taxas gerais de remissão são boas, variando de 81 a 92%, mas mais de um quarto recaem no primeiro ano de tratamento ou muito mais tarde [427]. Isso é maior em pacientes positivos para MPO / pANCA. A mortalidade geral nos pacientes tratados que tiveram recidiva foi de apenas 3,1%.

Os fatores que predizem mau resultado são: cardiomiopatia (um fator de risco independente) ou duas características do escore 'cinco fatores' (FFS) (creatininemia> 140umoles / litro; proteinúria> 1g / dia; envolvimento do sistema nervoso central, gastrointestinal ou cardíaco)[426, 428]. Se um desses fatores está presente no início, a mortalidade em cinco anos é de 25,9%, quando dois ou mais estão presentes, isso aumenta para 46% em cinco anos[428]. A sobrevida em um e cinco anos foi de 100%, se o escore fosse 0. A SAF foi revisitada em 2011 pelo grupo de estudo de vasculite de Fr da seguinte maneira: 1) idade> 65 anos; 2) sintomas cardíacos; 3) envolvimento gastrointestinal; 4) insuficiência renal caracterizada por creatinina sérica> 150 umol / l; 5) ausência de manifestações otorrinolaringológicas. Com cada fator atribuído a um ponto, uma FFS revisada de 0, 1 e 2 está associada a uma taxa de mortalidade em cinco anos de 9%, 21% e 40%, respectivamente[429]. Um estudo subsequente mostrou que a idade> 65 anos foi o único fator associado a maior risco de morte durante o acompanhamento[427].

Sistêmico

Na maioria dos pacientes, o controle da doença é alcançado com terapia imunossupressora, geralmente drogas prednisolona +/- citotóxicas orais, como ciclofosfamida pulsada, azatioprina, mico-

fenolato de mofetil e metotrexato, dependendo da gravidade da doença na apresentação. Em pacientes sem fatores de mau prognóstico muitas vezes pode ser controlada com glicocorticóides sozinho. Tratamentos sistêmicos adicionais incluem imunoglobulina intravenosa, leflunomida, anti-TNFa, interferon-a e plasmaferese[430]. Atualmente, o rituximabe está sendo frequentemente usado em pacientes selecionados ANCA positivos com envolvimento renal ou doença refratária, embora as evidências sejam menos robustas que no GPA[394, 431-434] e em outras novas terapias biológicas, por exemplo, anticorpos monoclonais anti-IL5 (mepolizumab) [435-437] ou anti-IgE (omalizumab)[438, 439].

Nasal

Irrigações nasais alcalinas/salinas, corticosteroides tópicos intranasais e lubrificantes nasais são a base do tratamento (Nível IV). A cirurgia endoscópica pode ser realizada com sucesso naqueles cuja RSC com pólipo nasal não responde aos corticosteroides sistêmicos e locais. O número de casos cirúrgicos relatados de GEPA na literatura é pequeno[440] e a cirurgia é frequentemente associada a uma alta taxa de recorrência, embora os pacientes ainda possam obter benefício[422]. Vários pacientes desenvolvem mucocele do seio paranasal, que também podem ser tratadas endoscopicamente. Em uma série de 25 pacientes,
48% foram submetidos a cirurgia endoscópica do seio, muitas vezes em mais de uma ocasião[410].

8.7.4 Sarcoidose

8.4.7.1 Definição

A sarcoidose é uma doença inflamatória crônica multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada por granuloma não caseoso. A primeira descrição é às vezes atribuída a Besnier, em 1889, que cunhou o termo "lupus pernio" para as lesões cutâneas[441]. Geralmente está associado a linfadenopatia hilar bilateral, lesões pulmonares, oculares e cutâneas [411, 442].

8.7.4.2 Epidemiologia

A incidência ajustada à idade é de 11 casos / 100.000 habitantes em mais comum em Caucasianos e no norte da Europa (Suécia, Islândia) afetando uma população estimada de 20 / 100.000 versus 1,3 / 100.000 no Japão. Nos Estados Unidos, é mais prevalente em afro-americanos do que em brancos (35,5 / 100.000 versus 10,9 / 100.000, respectivamente). É duas vezes mais comum em mulheres do que homens, que também apresentam maior morbidade, mortalidade e envolvimento extrapulmonar. A incidência atinge um pico na terceira e quarta décadas, com um segundo pico em mulheres entre 45 e 65 anos, embora qualquer idade possa ser afetada[443, 444].

8.7.4.3 Fisiopatologia

A etiologia dessa condição permanece desconhecida. Parece ser uma resposta imune exagerada a um antígeno desconhecido para o qual uma ampla gama de agentes foi sugerida. Isso inclui agentes infecciosos, como micobactérias ou propionibactérias, produtos químicos (berílio e zircônio), pólen de pinheiro e pó de amendoim[445].

É uma das poucas doenças pulmonares mais comuns em não fumantes. Trabalhar nos detritos do World Trade Center após 9.11.2001 foi associado ao desenvolvimento de sarcoidose[446].
Está associado a anormalidades imunológicas célulares e humorais. As células T desempenham um papel central com o acúmulo de células T CD4 +, acompanhadas pela liberação de IL2 seguida por um granuloma não caseoso. Pode haver uma proporção CD4 + / CD8 + invertida. As citocinas TH1, como o interferon, aumentam, assim como o fator de necrose tumoral (TNF). Há hiper-reatividade de células B e produção de imunoglobulina. A glicoproteína KL-6 e a proteína surfactante D estão aumentadas no sarcoidose pulmonar [447] e as células Th17 também devem desempenhar um papel[448].

8.7.4.4 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

Clínico (Tabela 8.7.2.)

A sarcoidose é classicamente uma doença multissistêmica e, portanto, pode se apresentar de maneira proteica, cuja distribuição reflete a origem das séries individuais. As chances de possível envolvimento de órgãos podem ser avaliadas com o instrumento de avaliação de órgãos de sarcoidose WASOG [449] ou mais recentemente, através do estudo Relação genótipo-fenótipo em sarcoidose[450]. No entanto, a doença também pode ser assintomática, encontrada incidentalmente, por exemplo, na imagem do tórax (5%).
Tem uma propensão para o trato respiratório inferior ser afetado em até 95% em alguns estudos[451]. O trato respiratório superior é acometido com pouca frequência[452], em aproximadamente 3-4% dos pacientes com doença generalizada. Notavelmente, o nariz é afetado por obstruções, crostas e sangramentos[445, 453-455]. Pólipos nasais e perfurações septais que levam à deformidade do nariz em sela também foram relatados[411, 456-458]. O lúpus pernio do nariz, face e ouvidos externos geralmente acompanha a sarcoidose nasossinusal[451]. As orelhas, boca e laringe também podem ser afetadas[459-461]. Em uma série de 148 pacientes com sarcoidose comprovado e encaminhados para uma prática rinológica especializada, quase 90% sofreram congestão nasal ou bloqueio e dois terços apresentaram crostas. Sangramento ou manchas de sangue afetam 40% e quase um quarto teve dor facial. Anosmia pode resultar de obstrução mecânica da região olfativa e/ou neurossensorial[453]. A coexistência de rinossinusite crônica e duas das seguintes: crostas nasais, anosmia e epistaxe mostraram-se altamente específicas para a rinossinusite por sarcoidose[454]. Isso significa que muitos desses pacientes podem apresentar-se à comunidade otorrinolaringológica, mas, como em outras doenças granulomatosas, eles podem não ser reconhecidos. Para contextualizar, o diagnóstico de sarcoidose nasal foi realizado em 23 pacientes que apresentaram 'rinossinusite crônica' em uma coorte de 5000 pacientes que se apresentaram na clínica de rinologia acima mencionada e essa tem sido a experiência de outros[459, 460, 462 463]. No exame endoscópico, a mucosa foi descrita como uma "pele de morango" com pequenos granulomas pálidos pontilhados sobre uma mucosa eritematosa e granular[411, 460]. Essas aparências podem ser obscurecidas por extensas crostas e, eventualmente, podem se tornar atróficas. Dentro da cavidade nasal, o corneto inferior e o septo nasal adjacente são particularmente afetados com uma hipertrofia nodular. No entanto, qualquer um dos seios paranasais, nasofaringe, palato mole, hipofaringe e supraglote podem estar envolvidos.

Tabela 8.7.1. Classificação de vasculites adotada pela Conferência Internacional de Consenso de Chapel Hill de 2012 sobre a Nomenclatura de Vasculites[329].

Vasculite de vaso grande (LVV)
• Arterite Takayasu (TAK) • Arterite celular gigante (GCA)
Vasculite de vaso médio (MVV)
• Poliarterite nodosa (PAN) • Doença de Kawasaki (KD)
Vasculite de vaso pequeno (SVV)
• Anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA)–vasculite associada (AAV) Poliangiite microscópica (MPA) Granulomatose com poliangiite (Wegener's) (GPA) Granulomatose eosinofílica com poliangiite (Churg-Strauss) (EGPA) • Complexo imunológico SVV Doença de anti-glomerular (anti-GBM) Vasculite crioglobulinemia (CV) Vasculite IgA (Henoch-Schonlein) (IgAV) Vasculite urticarial hipocomplementômica (HUV) (vasculite anti-C1q)
Vasculite de vaso variável (VVV)
• Doença de Behcet (BD) • Síndrome de Cogan (SC)
Vasculite de um único órgão (SOV)
• Angilite leucocitocástica cutânea • Arterite cutânea Principal sistema nervoso central vasculite • Aortite isolada • Outros
Vasculite associada à doença sistêmica
• Vasculite lúpus • Vasculite reumatoide • Vasculite sarcoide • Outros
Vasculite associada à etiologia provável
• Vírus da hepatite C - vasculite crioglobulinemica associada • Vírus da hepatite B - vasculite associada • Aortite associada à sífilis • Vasculite complexa imunológica associada a drogas • Vasculite associada à ANCA associada a drogas • Vasculite associada ao câncer • Outros

Tabela 8.7.2. Sintomas associados ao envolvimento diferente do sistema na granulomatose com poliangiite (GPA), granulomatose eosinofílica com poliangiite (EGPA) e sarcoidose.

	GPA	EGPA	Sarcoidose
Orelha	• Otalgia, otorréia, surdez condutiva e sensorial • Tonturas • Zumbido • Mídia crônica de otite • Otite externa	• Otalgia, otorréia,, surdez condutiva e sensorial • Mídia de otite serosa, mastoidite, paralisia do nervo facial	• Surdez sensorial e condutora • Disfunção vestibular • Paralisia do nervo facial
Nariz e garganta	• Obstrução nasal • Crostas • Sangrando • Rinorréia • Dor facial, perda de olfato • Rinossinusite • Perfuração septal • Deformidade externa da 'sela' • Aderências	• Obstrução nasal (95%) • Crosta (75%) • Sangramento (60%) • Rinorreia (95%) • Dor facial, perda de olfato (90%) • Espirros (80%) • Perfuração septal (rara) CRSsNP (70%), CRSwNP (54%) • Rinite alérgica (43%)	• Obstrução nasal (90%) • Crosta (66%) • Descarga manchada de sangue (40%) • Dor facial (25%) • Anosmia (70%) • Perfuração septal • Nódulos mucosos nasais 'pele de morango' • Ossos nasais – rarefação e infiltração de tecidos moles, aderências
Boca	• Ulceração oral • Gengivite • Fístula • Paralisias nervosas cranianas		• Paralisias nervosas cranianas

Tabela 8.7.2. (Continuação).

	GPA	EGPA	Sarcoidose
Laringe	• Rouquidão, estridor • Paralisia da dobra vocal • Estenose subglotática e traqueal		• Rouquidão, estridor • Granulomas supraglotáticos e estenose • Paralisia de dobra vocal
Trato respiratório inferior	• Dispneia, dor pleurítica, hemoptise • Infiltrações pulmonares, nódulos, abscessos ou hemorragia	• Asma (~100%) • Infiltrações pulmonares, nódulos, bronquiectasia, espessamento da parede brônquica	• Dispneia, tosse, dor no peito, chiado (50-95%) • Hemoptise (raro) • Infiltrações pulmonares • Linfadopatia hilar (+ febre, poliartalgias = síndrome de Lofgren, principalmente escandinavos)
Oftálmica	• Proptose, dor, perda visual, epifora • Esclerite, episclerite, retinite, granuloma retro-orbital	• Raro	• Epifora, olho vermelho, doloroso, fotofobia, olho seco, perda visual • Uveíte anterior e posterior, iridociclite, ceratoconjuntivite, placas esclerais • Alargamento lacrimal
Cardíaca	• Arritmias • Derrame pericárdio • Infarto, miocardite	• Miocardite vasculítica (23- 45%) • Pericardite • Infarto do miocárdio	• Insuficiência cardíaca e arritmia ventricular – bloqueio cardíaco, morte súbita
Renal	• Glomerulonefrite • Comprometimento renal • Insuficiência renal	• Glomerulonefrite • Comprometimento renal • Insuficiência renal	
Gastrointestinal	• Diarreia • Sangrando	• Dor abdominal, náusea, vômito, diarreia, hemetemese, melaena • Perfuração intestinal pequena	
Sistema nervoso periférico	• Polineuropatia sensorial ou motora • Mononeurite (10-50%)	• Neuropatia periférica sensorial ou motora (50-70%) • Mononeurite esp. peroneal • Nervo	• Polineurite • Mononeurite periférica • Mielopatia
Sistema nervoso central	• Lesões de CNS • Meningite • Vasculite meníngea	• Abscesso intracraniano • Neuropatias cranianas	• Meningite linfocítica • Neuropatias cranianas • Disfunção hipotalâmica / hipófise (rara)
Pele	• Púrpura • Nódulos subcutâneos • Ulceração não curativa (40-50%)	• Púrpura • Nódulos subcutâneos • Ulceração não curativa (40- 50%)	• Erupção cutânea • Eritema nodosum • Lúpus pernio • Placas maculopapular (raras)
Osteomuscular	• Artralgia • Mialgia	• Artralgia • Mialgia	• Artralgia • Mialgia • Dactilite
Geral / Outros	• Febre • Perda de peso • Fadiga • Suores noturnos	• Febre • Perda de peso • Fadiga	• Febre • Perda de peso • Fadiga (45%) • Linfadopatia periférica • Parolite (síndrome de Heerfordt) • Hepatoesplenomegalia

Tabela 8.7.3. Investigação da granulomatose com poliangeíte (GPA), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) e sarcoidose.

	GPA	GEPA	Sarcoidose
Sangue	• c-ANCA/PR3 (95% + ve: sinal dem-doença sistêmica; 50% + ve: sinal de doença limitada • p-ANCA (5%+ ve) • VHS aumentado • Proteina-C aumentada	• Eosinofilia snaguínea (>10%) • Aumento de IgE não específica • P-ANCA/MPO + ve (em 26 a 48%, aumentado para 75%: sinal de envolvimento renal)	• Hipercalcemia (em 10-13%) • Hipercalciuria (em cerca de 30%) • Fosfatase alcalina elevada • Enzima de conversão da angiotensina elevada (60-83%)
Estudos por imagem	• TC tórax de alta resolução • TC seios paranasais	• TC de tórax de alta resolução • TC seios paranasais	• RX / TC de tórax
Trato respiratorio inferior	• Função pulmonar • Espirometria de ciclos volume-fluxo para excluir estenose subglótica	• Função pulmonar	• Teste de função pulmonar • Teste de perfusão de Gálio 67 • Lavagem bronco-alveolar • Broncoscopia- biópsia

Tabela 8.7.3. Investigação da granulomatose com poliangeíte (GPA), granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) e sarcoidose (Continuação).

	GPA	GEPA	Sarcoidose
Cardíaco		• Exames cardiológicos	• Teste ergométrico • ECG
Renal	• Exames de urina • Testes de função renal • Biópsia	• Exames de urina • Teste de função renal	
Sistema nervoso periférico		• Biópsia se houver neuropatia	
Sistema nervoso central			• RM cerebral
Pele			• Teste de tuberculina negativo em pacientes vacinados por BCG • Biópsia de Lúpus pérnio
Geral/outros			• FDG-PET / TC

Investigações (Tabela 8.7.3.)

Não há teste definitivo para a sarcoidose além de uma biópsia positiva, geralmente endobrônquica [444] ou da pele, glândulas salivares menores ou linfonodos [411]. A aparência clássica é de um granuloma não caseoso composto por uma área central de células epitelioides estreitamente compactadas, células gigantes, células T CD4 + cercadas por linfócitos T CD8 + T e B e fibroblastos na periferia. Manchas especiais devem ser negativas para micobactérias e fungos. A biópsia da mucosa nasal, se parecer macroscopicamente anormal, vale a pena, pois a maioria será positiva (91%), enquanto se parecer normal, a biópsia geralmente será negativa (92%)[453]. Os exames de sangue podem incluir níveis séricos e de cálcio urinário elevados, fosfatase alcalina aumentada e enzima conversora de angiotensina sérica aumentada (SACE), mas nenhum é diagnóstico (sensibilidade 60%; especificidade 70%).

Outros testes podem incluir função pulmonar e cardiopulmonar, estudos de perfusão, lavagem bronco-alveolar e ECG.

Imagem

A tomografia computadorizada do nariz e seios da face mostra frequentemente uma opacificação generalizada inespecífica semelhante à observada na rinossinusite crônica. Isso pode ser devido a um processo granulomatoso ativo ou fibrose após a condição regredir e/ou inespecífica na inflamação ou infecção [461]. Além disso, nodularidade de conchas ou septos (21%), osteoneogênese (15%) e erosão óssea (8%) podem ser observados [464]. A erosão óssea nos seios da face pode até sugerir malignidade.

Os ossos nasais podem apresentar rarefação ou pontuar osteólise semelhante à observada nos metacarpos ou metatarsos. Na tomografia computadorizada dos seios da face de 39 pacientes com sarcoidose comprovados por biópsia, o escore médio de Lund-Mackay foi modesto em 6,2, mas a nodularidade do espessamento da mucosa deve sugerir o diagnóstico [464]. A RM dos seios também pode mostrar anormalidades consistentes com as alterações da TC, assim como a varredura de gálio [159] e a tomografia de emissão de pósitrons [465]. As glândulas lacrimais podem estar aumentadas bilateralmente.

A radiografia de tórax e a TC dos pulmões podem mostrar múltiplos nódulos ou infiltração nodular, mas ocasionalmente estes podem ser solitários ou unilaterais entre 1-5 cm de diâmetro [466]. As varreduras de perfusão de gálio [159] podem demonstrar aumento da captação no granuloma sarcoide, mas apresentam baixa sensibilidade e especificidade. A ressonância magnética do cérebro pode mostrar envolvimento granulomatoso das meninges basais.

O FDG-PET está sendo usado para monitorar a resposta em casos graves.

A sarcoidose é estadiada de acordo com o envolvimento pulmonar [466]:

0: Imagem torácica normal
I: Linfadenopatia hilar bilateral, campo pulmonar normal
II: Linfadenopatia hilar bilateral e infiltrados
III: Somente infiltrados
IV: Fibrose

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial é entre outras doenças granulomatosas, como sífilis, tuberculose, rinoscleroma, GPA e GEPA, bem como biosliose, hanseníase, doença fúngica, febre por arranhões em gatos, uma variedade de linfomas e doença granulomatosa difusa na deficiência imunológica variável comum [369, 371, 462, 467]. Uma enzima conversora de angiotensina sérica elevada é sugestiva de sarcoidose, mas pode ser aumentada em outras condições, como TB, linfoma, hanseníase e doença de Gaucher.

8.7.4.5 Tratamento

A sarcoidose pode apresentar-se a uma ampla gama de especialidades, incluindo a otorrinolaringologia, assim como em outras doenças com vasculite / granulomatosas, requer um baixo limiar de suspeita para fazer o diagnóstico e é melhor gerenciada em um ambiente multidisciplinar [451]. Em muitos casos, particularmente na doença em estágio 1, a doença sofre remissão espontânea dentro de dois anos sem tratamento específico. Cerca de 75% podem ser tratados de forma sintomática com AINEs. Nos pacientes com estágio 2, 65% regridem espontaneamente, os pacientes com estágio apenas de doença pulmonar têm 30% de chance de remissão e 18% de mortalidade, enquanto 85% daqueles com eritema nodoso e artrite aguda regridem espontaneamente. Aqueles com doença mais avançada, como evidenciado pelo aumento do SACE ou envolvimento extrapulmonar, geralmente requerem tratamento e cerca de 50% podem sofrer uma recaída, com 1 em cada 10 desenvolvendo incapacidade

grave [468]. O comprometimento cardíaco ou pulmonar grave pode levar à morte em alguns casos e o transplante pulmonar foi realizado, embora até dois terços desenvolvam recorrência no aloenxerto [469, 470]. A função pulmonar deve ser monitorada a cada 6 a 12 meses.

Sistêmico

O suporte principal do tratamento, quando necessário, continua sendo o corticoide oral. São utilizados para doença pulmonar nos estágios II e III e para envolvimento extrapulmonar de órgãos [468, 471].

A hidroxicloroquina/cloroquina é usada para lesões cutâneas e ósseas e na sarrcoidose neurológica, bem como para tratamento agudo e de manutenção do tórax. No entanto, eles podem causar toxicidade retiniana.

Agentes citotóxicos poupadores de corticosteroides, como metotrexato (semanalmente), ciclofosfamida e azatioprina, podem ser utilizados como agentes alternativos ou em adição aos corticosteroides sistêmicos [468]. Antagonistas do TNF-alfa como infliximabe [468, 472-474] e talidomida [475] têm sido utilizados em doenças refratárias, em particular para doenças cutâneas, oftalmológicas, hepáticas e neurossarcoidose.

Nasal

Os sintomas nasais podem ser melhorados pelo tratamento sistêmico [461, 476]. Além disso, tratamentos tópicos padrão com irrigação salina ou alcalina, sprays ou gotas de corticosteroides e lubrificantes, como gotas de glicose e glicerina a 25%, pomada de mel ou gel aquoso são geralmente recomendados juntamente com o desbridamento regular das crostas. [451] (Nível IV). A cirurgia tem um papel muito limitado, confinada à biópsia, ocasionalmente desbastando as massas granulomatosas e associada a hipertrofia [477] dos cornetos associados e cirurgia endoscópica do seio para elucidar alterações na CT e possivelmente reduzir a necessidade de corticosteroides sistêmicos [442, 457, 461, 462, 478]. A cirurgia no septo não é recomendada, especialmente se a doença estiver ativa como perfuração pode resultar do procedimento [461]. A reconstrução nasal e o recapeamento também foram descritos de forma anedótica para o lúpus pérnio persistente [479-481].

Pontos chave | O que há de novo desde o EPOS 2012

1. Nas vasculites (granulomatose com poliangeíte, granulomatose eosinofílica com poliangeíte e sarcoidose), associadas ao ANCA, um nivel razoável de suspeita deve ser mantido, uma vez que todas podem afetar o trato respiratório superior e se manifestar como uma rinossinusite crônica.
2. O teste ANCA se tornou a principal arma de diagnóstico para as vasculites, entretanto é de sensibilidade limitada para certas formas de GPA (c-ANCA) e GEPA (p-ANCA)
3. O abuso de cocaína pode produzir um processo destrutivo de linha média mimetizando a GPA.
4. Nas GPAs e GEPAs, o tratamento sistêmico com imunossupressores tem sido substiuído em muitos casos por rituximabe e outros anticorpos monoclonais.
5. A sarcoidose é uma doença inflamatória crônica que afeta múltiplos sistemas, de etiologia desconhecida, caracterizada por granulomas não caseosos.
6. Não há um teste definitivopara sarcoidose, exceto biópsia positiva.
7. Os corticosteroides sistêmicos permanecem como a principal forma de tratamento na sarcoidose, embora drogas como hidroxicloroquina, agentes citotóxicos tais como metrotrexate e antagonistas de TNF-alpha como o infliximabe estejam sendo utilizados.
8. Em todas essas condições, o tratamento local inclui lavagem nasal, corticosteroides tópicos e lubrificantes.

Referências

1. Gutman M, Torres A, Keen KJ, Houser SM. Prevalence of allergy in patients with chronic rhinosinusitis. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2004;130:545-52.
2. Shen K-C, Lin Y-T, Lin C-F, Chang C-H, Yeh T-H. Allergy accelerates the disease progression of chronic rhinosinusitis. Acta oto-laryngologica 2019;139:75-9.
3. Huang S-WW. The risk of sinusitis in children with allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2000;21:85-8.
4. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. International forum of allergy & rhinology 2014;4:93-103.
5. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. Laryngoscope. 2018;128:2015-21.
6. Marcus S, Schertzer J, Roland LT, Wise SK, Levy JM, DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: prevalence of allergy and asthma compared with other subtypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol. 2019, 10.1002/alr.22454.
7. Philpott CM, Erskine S, Hopkins C, et al. Prevalence of asthma, aspirin sensitivity and allergy in chronic rhinosinusitis: data from the UK National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Respiratory research 2018;19:129.
8. Green BJ, Beezhold DH, Gallinger Z, et al. Allergic sensitization in Canadian chronic rhinosinusitis patients. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2014;10:15.
9. Houser SM, Keen KJ. The role of allergy and smoking in chronic rhinosinusitis and polyposis. Laryngoscope. 2008;118:1521-7.
10. Asero R, Bottazzi G. Nasal polyposis: a study of its association with airborne allergen hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:283-5.
11. Benjamin MR, Stevens WW, Li N, et al. Clinical Characteristics of Patients with Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in an Academic Setting. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2019;7:1010-6.
12. Li QC, Cheng KJ, Wang F, Zhou SH. Role of atopy in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: does an atopic condition affect the severity and recurrence of disease? The J of laryngology and otology 2016;130:640-4.
13. Robinson S, Douglas R, Wormald P-JJ. The relationship between atopy and chronic rhinosinus-

itis. American J of Rhinology. 2006;20:625-8.
14. Bonfils P, Avan P, Malinvaud D. Influence of allergy on the symptoms and treatment of nasal polyposis. Acta Otolaryngol. 2006;126:839-44.
15. Erbek SS, Erbek S, Topal O, Cakmak O. The Role of Allergy in the Severity of Nasal Polyposis. American J of Rhinology. 2007;21:686-90.
16. Ho J, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Atopy in chronic rhinosinusitis: impact on quality of life outcomes. International Forum of Allergy & Rhinology. 2019;9:501-7.
17. Stammberger H. Functional endoscopic sinus surgery. 1991.
18. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. American J of Rhinology. & Allergy 2017;31:228-34.
19. Zhang Y, Gevaert E, Lou H, et al. Chronic rhinosinusitis in Asia. J of Allergy and Clinical Immunology 2017;140:1230-9.
20. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6 Suppl 1:S22-S209.
21. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. Immunological Reviews 2017;278:145-61.
22. Lou H, Meng Y, Piao Y, Wang C, Zhang L, Bachert C. Predictive significance of tissue eosinophilia for nasal polyp recurrence in the Chinese population. Am J Rhinol Allergy 2015;29:350-6.
23. Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. Chest 2019, 10.1016/j.chest.2019.04.101.
24. Wang B-F, Cao P-P, Long X-B, et al. Distinct mucosal immunopathologic profiles in atopic and nonatopic chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Central China. International forum of allergy & rhinology 2016;6:1013-9.
25. Zhang J, Chen J, Robinson C. Cellular and Molecular Events in the Airway Epithelium Defining the Interaction Between House Dust Mite Group 1 Allergens and Innate Defences. International journal of molecular sciences 2018;19:3549.
26. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. Clin Transl Allergy 2017;7:22.
27. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2002;2:231-8.
28. Wise SK, Ahn CN, Schlosser RJ. Localized immunoglobulin E expression in allergic rhinitis and nasal polyposis. Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2009;17:216-22.
29. Gevaert P, Holtappels G, Johansson SGO, Cuvelier C, Cauwenberge P, Bachert C. Organization of secondary lymphoid tissue and local IgE formation to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyp tissue. Allergy 2005;60:71-9.
30. Schryver ED, Devuyst L, Derycke L, et al. Local immunoglobulin e in the nasal mucosa: clinical implications. Allergy, asthma & immunology research 2015;7:321-31.
31. Kortekaas Krohn I, Shikhagaie MM, Golebski K, et al. Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory diseases: Clinical implications. Allergy 2018;73:837-50.
32. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. International forum of allergy & rhinology 2014;4:376-80.
33. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities. Otolaryngology–Head and Neck Surg. 2017;157:519-23.
34. Kirtsreesakul V. Role of allergy in the therapeutic response of nasal polyps. Asian Pacific journal of allergy and immunology 2002;20:141-6.
35. DeYoung K, Wentzel JL, Schlosser RJ, Nguyen SA, Soler ZM. Systematic review of immunotherapy for chronic rhinosinusitis. American J of Rhinology. & Allergy 2014;28:145-50.
36. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J of Allergy and Clinical Immunology 2015;136:1186-205.e78.
37. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. Current Allergy and Asthma Reports 2015;15:46.
38. Schwitzguébel AJ-P, Jandus P, Lacroix J-SS, et al. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. J of Allergy & Clinical Immunology 2015;136:1523-31.
39. Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, Cunningham-Rundles C. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. Blood 2012;119:1650-7.
40. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J of clinical immunology 2018;38:96-128.
41. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2016;4:38-59.
42. Singh K, Chang C, Gershwin ME. IgA deficiency and autoimmunity. Autoimmunity Reviews 2014;13:163-77.
43. Frieri M. Good's syndrome, CVID, and selective antibody deficiency in patients with chronic rhinosinusitis. Current allergy and asthma reports 2014;14:438.
44. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2018;14:61.
45. Gill PK, Betschel SD. Timing of infections in patients with primary immunodeficiencies treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). Allergy Asthma Clin Immunol 2018;14:35.
46. Walsh JE, Gurrola JG, Graham SM, Mott SL, Ballas ZK. Immunoglobulin replacement therapy reduces chronic rhinosinusitis in patients with antibody deficiency. International forum of allergy & rhinology 2017;7:30-6.
47. Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2007;27:308-16.
48. Kuruvilla M, de la Morena MT. Antibiotic Prophylaxis in Primary Immune Deficiency Disorders. J Allergy and Clin Immunol. : In Practice 2013;1:573-82.
49. Bayrakci B, Ersoy F, Sanal O, Kiliç S, Metin A, Tezcan I. The efficacy of immunoglobulin replacement therapy in the long-term follow-up of the B-cell deficiencies (XLA, HIM, CVID). The Turkish journal of pediatrics 47:239-46.
50. Kashani S, Carr TF, Grammer LC, et al. Clinical Characteristics of Adults With Chronic Rhinosinusitis and Specific Antibody Deficiency. J Allergy and Clin Immunol. : In Practice 2015;3:236-42.
51. Khalid AN, Mace JC, Smith TL. Outcomes of sinus surgery in ambulatory patients with immune dysfunction. Am J Rhinol Allergy 2010;24:230-3.
52. Duraisingham SS, Buckland M, Dempster J, Lorenzo L, Grigoriadou S, Longhurst HJ. Primary vs. secondary antibody deficiency: clinical features and infection outcomes of immunoglobulin replacement. PloS one 2014;9:e100324.
53. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. J of autoimmunity 2015;57:60-5.
54. Iacovou E, Vlastarakos PV, Papacharalampous G, Kampessis G, Nikolopoulos TP. Diagnosis and treatment of HIV-associated manifestations in otolaryngology. Infectious disease reports 2012;4:e9.
55. Hajjij A, Mace JC, Soler ZM, Smith TL, Hwang PH. The impact of diabetes mellitus on outcomes of endoscopic sinus surgery: a nested case-control study. International forum of allergy & rhinology 2015;5:533-40.
56. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. Rhinology. 2019;57:32-42.
57. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. Allergy 2017;72:1297-305.
58. Valiulis A, Bousquet J, Veryga A, et al. Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. Clin Transl Allergy 2019;9:7.
59. Ostovar A, Fokkens WJ, Vahdat K, Raeisi A, Mallahzadeh A, Farrokhi S. Epidemiology of chronic rhinosinusitis in Bushehr, southwestern region of Iran: a GA2LEN study. Rhinology. 2019;57:43-8.
60. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. Med Sci (Basel) 2019;7.
61. Yang M, Chen H, Zhang Y, et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. Inhalation Toxicology 2017;29:219-26.

62. Hakansson K, Konge L, Thomsen SF, Backer V, von Buchwald C. Sinonasal inflammation in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2013;42:1402-11.
63. Kariya S, Okano M, Oto T, et al. Pulmonary function in patients with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. J Laryngol. Otol. 2014;128:255-62.
64. Tomisa G, Horvath A, Szalai Z, Muller V, Tamasi L. Prevalence and impact of risk factors for poor asthma outcomes in a large, specialist-managed patient cohort: a real-life study. J Asthma Allergy 2019;12:297-307.
65. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, et al. Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019, 10.1016/j.jaip.2019.07.016.
66. Somani SN, Kwah JH, Yeh C, et al. Prevalence and characterization of chronic rhinosinusitis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis at a tertiary care center in the United States. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9:1424-9.
67. Handley E, Nicolson CH, Hew M, Lee AL. Prevalence and Clinical Implications of Chronic Rhinosinusitis in People with Bronchiectasis: A Systematic Review. J Allergy and Clin Immunol. : In Practice 2019;7:2004-12.e1.
68. Aarab R, Vijverberg SJH, Prins M, et al. Prevalence of and factors associated with adult-onset asthma in different ethnic groups: The HELIUS study. Respir Med 2019;150:113-9.
69. Grossman NL, Ortega VE, King TS, et al. Exacerbation-prone asthma in the context of race and ancestry in Asthma Clinical Research Network trials. J Allergy Clin Immunol 2019;144:1524-33.
70. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Relationship between chronic rhinosinusitis exacerbation frequency and asthma control. Laryngoscope. 2018;128:1033-8.
71. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J 2019;53.
72. Singh U, Wangia-Anderson V, Bernstein JA. Chronic Rhinitis Is a High-Risk Comorbidity for 30-Day Hospital Readmission of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. J Allergy and Clin Immunol. : In Practice 2019;7:279-85.e6.
73. Yang X, Xu Y, Jin J, Li R, Liu X, Sun Y. Chronic rhinosinusitis is associated with higher prevalence and severity of bronchiectasis in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:655-62.
74. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM, et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. Allergy 2008;63:261-7.
75. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. Lancet 2019;394:1638-50.
76. Weinstein SF, Katial RK, Bardin P, et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:589-96.e3.
77. Tiotiu A, Oster JP, Roux P, et al. Omalizumab's effectiveness in severe allergic asthma and nasal polyps: a real-life study. J Investig Allergol Clin Immunol 2019, 10.18176/jiaci.0391:0.
78. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:858-65.
79. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:2051-7.
80. Hens G, Bobic S, Reekmans K, Ceuppens JL, Hellings PW. Rapid systemic uptake of allergens through the respiratory mucosa. J Allergy Clin Immunol 2007;120:472-4.
81. Steelant B, Seys SF, Boeckxstaens G, Akdis CA, Ceuppens JL, Hellings PW. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. Rhinology. 2016;54:195-205.
82. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, et al. Selective nasal allergen provocation induces substance P-mediated bronchial hyperresponsiveness. Am J Respir Cell Mol Biol 2011;44:517-23.
83. Kim Y-C, Won H-K, Lee JW, et al. Staphylococcus aureus Nasal Colonization and Asthma in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. The journal of allergy and clinical immunologyIn practice 2019;7:606-15.e9.
84. Hellings PW, Hens G, Meyts I, et al. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. Clin Exp Allergy 2006;36:1063-71.
85. De Boeck I, Wittouck S, Martens K, et al. Anterior Nares Diversity and Pathobionts Represent Sinus Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. mSphere 2019;4:e00532-19.
86. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8:527-34.
87. Hellings PW, Prokopakis EP. Global airway disease beyond allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2010;10:143-9.
88. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. Clin Transl Allergy 2018;8:32.
89. Vashishta R, Soler ZM, Nguyen SA, Schlosser RJ. A systematic review and meta-analysis of asthma outcomes following endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology. 2013;3:788-94.
90. Schlosser RJ, Smith TL, Mace J, Soler ZM. Asthma quality of life and control after sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. Allergy 2017;72:483-91.
91. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy 2017;72:282-90.
92. Morrissey DK, Bassiouni A, Psaltis AJ, Naidoo Y, Wormald PJ. Outcomes of revision endoscopic modified Lothrop procedure. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:518-22.
93. Cashman SM, Patino A, Delgado MG, Byrne L, Denham B, De Arce M. The Irish cystic fibrosis database. J of medical genetics 1995;32:972-5.
94. Schwartz M, Sørensen N, Brandt NJ, Høgdall E, Holm T. High incidence of cystic fibrosis on The Faroe Islands: a molecular and genealogical study. Human Genetics 1995;95:703-6.
95. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. Clinical microbiology reviews 2002;15:194-222.
96. Aanaes K, Johansen HK, Skov M, et al. Clinical effects of sinus surgery and adjuvant therapy in cystic fibrosis patients - can chronic lung infections be postponed? Rhinology. 2013;51:222-30.
97. Markussen T, Marvig RL, Gómez-Lozano M, et al. Environmental Heterogeneity Drives Within-Host Diversification and Evolution of Pseudomonas aeruginosa. mBio 2014;5:e01592-14.
98. Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, et al. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. Thorax 2009;64:535-40.
99. Pletcher SD, Goldberg AN, Cope EK. Loss of Microbial Niche Specificity Between the Upper and Lower Airways in Patients With Cystic Fibrosis. Laryngoscope. 2019;129:544-50.
100. Johansen HK, Aanaes K, Pressler T, et al. Colonisation and infection of the paranasal sinuses in cystic fibrosis patients is accompanied by a reduced PMN response. J Cyst Fibros 2012;11:525-31.
101. Aanaes K, Rickelt LF, Johansen HK, et al. Decreased mucosal oxygen tension in the maxillary sinuses in patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:114-20.
102. Aanaes K, Eickhardt S, Johansen HK, et al. Sinus biofilms in patients with cystic fibrosis: is adjusted eradication therapy needed? Eur Arch Otorhinolaryngol 2015;272:2291-7.
103. Doht F, Hentschel J, Fischer N, et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. Rhinology. 2015;53:249-59.
104. Kim RJT, Park L, Wood AJ, Yin T, Jain R, Douglas RG. Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity. International Forum of Allergy & Rhinology. 2015;5:380-5.
105. Orlandi RR, Wiggins RH. Radiological Sinonasal Findings in Adults with Cystic Fibrosis. American J of Rhinology. & Allergy 2009;23:307-11.
106. Berkhout MC, Klerx-Melis F, Fokkens WJ, Nuijsink M, van Aalderen WM, Heijerman HG. CT-ab-

normalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis. J Cyst Fibros 2016;15:816-24.

107. Eggesbo HB, Sovik S, Dolvik S, Eiklid K, Kolmannskog F. Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis. Eur Radiol 2003;13:1451-60.
108. Sheikh SI, Handly B, Ryan-Wenger NA, et al. Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2016;125:838-43.
109. Rasmussen J, Aanaes K, Norling R, Nielsen KG, Johansen HK, von Buchwald C. CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients. J Cyst Fibros 2012;11:93-9.
110. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:619-24.
111. Marshak T, Rivlin Y, Bentur L, Ronen O, Uri N. Prevalence of rhinosinusitis among atypical cystic fibrosis patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268:519-24.
112. Schraven SP, Wehrmann M, Wagner W, Blumenstock G, Koitschev A. Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2011;10:181-6.
113. Steinke JW, Payne SC, Chen PG, Negri J, Stelow EB, Borish L. Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2012;121:579-86.
114. Taylor RJ, Miller JD, Rose AS, et al. Comprehensive quality of life outcomes for pediatric patients undergoing endoscopic sinus surgery. Rhinology. 2014;52:327-33.
115. King VvB. Upper Respiratory Disease, Sinusitis, and Polyposis. Clinical reviews in allergy 1991;9:143-57.
116. Berkhout MC, van Rooden CJ, Rijntjes E, Fokkens WJ, el Bouazzaoui LH, Heijerman HG. Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype? J Cyst Fibros 2014;13:442-8.
117. Morlacchi LC, Greer M, Tudorache I, et al. The burden of sinus disease in cystic fibrosis lung transplant recipients. Transpl Infect Dis 2018;20:e12924.
118. Bock JM, Schien M, Fischer C, et al. Importance to question sinonasal symptoms and to perform rhinoscopy and rhinomanometry in cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol 2017;52:167-74.
119. Kreicher KL, Bauschard MJ, Clemmens CS, Riva CM, Meyer TA. Audiometric assessment of pediatric patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2018;17:383-90.
120. Kovell LC, Wang J, Ishman SL, Zeitlin PL, Boss EF. Cystic Fibrosis and Sinusitis in Children:Outcomes and Socioeconomic Status. Otolaryngology–Head and Neck Surg. 2011;145:146-53.
121. Calton JB, Koripella PC, Willis AL, Le CH, Chiu AG, Chang EH. Paranasal sinus size is decreased in CFTR heterozygotes with chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7:256-60.
122. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr 2017;181s:S4-S15.e1.
123. Mastella G, Zanolla L, Castellani C, et al. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis: Long-Term Clinical Balance. Pancreatology 2001;1:531-7.
124. Lai HJ, Cheng Y, Farrell PM. The survival advantage of patients with cystic fibrosis diagnosed through neonatal screening: evidence from the United States Cystic Fibrosis Foundation registry data. J Pediatr 2005;147:S57-63.
125. Manji J, Thamboo A, Tacey M, Garnis C, Chadha NK. The presence of Interleukin-13 in nasal lavage may be a predictor of nasal polyposis in pediatric patients with cystic fibrosis. Rhinology. 2018;56:261-7.
126. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. Lancet Respir Med 2013;1:158-63.
127. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest 2006;130:1441-7.
128. Ferril GR, Nick JA, Getz AE, et al. Comparison of radiographic and clinical characteristics of low-risk and high-risk cystic fibrosis genotypes. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4:915-20.
129. Abuzeid WM, Song C, Fastenberg JH, et al. Correlations between cystic fibrosis genotype and sinus disease severity in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2018;128:1752-8.
130. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. J Clin Invest 2012;122:4145-59.
131. Adappa ND, Workman AD, Hadjiliadis D, et al. T2R38 genotype is correlated with sinonasal quality of life in homozygous DeltaF508 cystic fibrosis patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:356-61.
132. Potash AE, Wallen TJ, Karp PH, et al. Adenoviral gene transfer corrects the ion transport defect in the sinus epithelia of a porcine CF model. Mol Ther 2013;21:947-53.
133. Wagner JA, Nepomuceno IB, Messner AH, et al. A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of tgAAVCF using maxillary sinus delivery in patients with cystic fibrosis with antrostomies. Human gene therapy 2002;13:1349-59.
134. Van Goor F, Hadida S, Grootenhuis PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. Proc Natl Acad Sci U S A 2009;106:18825-30.
135. US Food and Drug Administration. FDA expands approved use of Kalydeco to treat additional mutations of cystic fibrosis. 2017. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approved-use-kalydeco-treat-additional-mutations-cystic-fibrosis. 29 August 2019.
136. European Medicines Agency. Kalydeco. 2012. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kalydeco. 29 August 2019.
137. Stevens EM, Vladar EK, C AM, T CS, C vB, C M. Ciliary Localization of the Intraflagellar Transport Protein IFT88 is Disrupted in Cystic Fibrosis. . American J of Respiratory Cell and Molecular Biology 2019;In Press.
138. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. N Engl J Med 2010;363:1991-2003.
139. Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. Am J Respir Crit Care Med 2015;192:836-42.
140. McCormick J, Cho DY, Lampkin B, et al. Ivacaftor improves rhinologic, psychologic, and sleep-related quality of life in G551D cystic fibrosis patients. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9:292-7.
141. Chang EH, Tang XX, Shah VS, et al. Medical reversal of chronic sinusitis in a cystic fibrosis patient with ivacaftor. International forum of allergy & rhinology 2015;5:178-81.
142. Vreede CL, Berkhout MC, Sprij AJ, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Ivacaftor and sinonasal pathology in a cystic fibrosis patient with genotype deltaF508/S1215N. J Cyst Fibros 2014;14:412-3.
143. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. Ivacaftor, a Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Potentiator, Enhances Ciprofloxacin Activity Against Pseudomonas aeruginosa. Am J Rhinol Allergy 2019;33:129-36.
144. Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, et al. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. J Cyst Fibros 2014;13:515-9.
145. Philpott CM, Smith R, Davies-Husband CR, et al. Exploring the association between ingestion of foods with higher potential salicylate content and symptom exacerbation in chronic rhinosinusitis. Data from the National Chronic Rhinosinusitis Epidemiology Study. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.027.
146. Ayoub N, Thamboo A, Habib A-R, Nayak JV, Hwang PH. Determinants and outcomes of upfront surgery versus medical therapy for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis. International Forum of Allergy & Rhinology. 2017;7:450-8.
147. Cimmino M, Nardone M, Cavaliere M, et al. Dornase alfa as postoperative therapy in cystic fibrosis sinonasal disease. Archives of otolaryngology--head & neck surgery 2005;131:1097-101.
148. Mainz JG, Schumacher U, Schadlich K, et al. Sino nasal inhalation of isotonic versus hypertonic saline (6.0%) in CF patients with chronic rhinosinusitis - Results of a multicenter, prospective, randomized, double-blind, controlled trial. J Cyst Fibros 2016;15:e57-e66.
149. Lee VS, Davis GE. Culture-directed topical antibiotic treatment for chronic rhinosinusitis. American journal of rhinology & allergy 2016;30:414-7.
150. Berkhout MC, van Velzen AJ, Touw DJ, de Kok BM, Fokkens WJ, Heijerman HGM. Systemic absorption of nasally administered tobramycin and colistin in patients with cystic fibrosis. The J of antimicrobial chemotherapy 2014;69:3112-5.
151. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, et al. In-vitro evaluation of a ciprofloxacin- and ivacaftor-coated sinus stent against Pseudomonas aeruginosa biofilms. Int Forum Allergy Rhinol. 2019;9:486-92.
152. Fong SA, Drilling A, Morales S, et al. Activity of Bacteriophages in Removing Biofilms of

Pseudomonas aeruginosa Isolates from Chronic Rhinosinusitis Patients. Front Cell Infect Microbiol 2017;7:418.

153. Hashemi MM, Holden BS, Taylor MF, et al. Antibacterial and Antifungal Activities of Poloxamer Micelles Containing Ceragenin CSA-131 on Ciliated Tissues. Molecules (Basel, Switzerland) 2018;23:596.
154. Beer H, Southern KW, Swift AC. Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2015, 10.1002/14651858.CD008253.pub4:Cd008253.
155. Liang J, Higgins T, Ishman SL, Boss EF, Benke JR, Lin SY. Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review. Laryngoscope. 2014;124:1308-13.
156. Tumin D, Hayes D, Kirkby SE, Tobias JD, McKee C. Safety of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis. International J of Pediatric Otorhinolaryngology 2017;98:25-8.
157. Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N, et al. Sinus surgery postpones chronic Gram-negative lung infection: cohort study of 106 patients with cystic fibrosis. Rhinology. 2016;54:206-13.
158. Virgin FW, Rowe SM, Wade MB, et al. Extensive surgical and comprehensive postoperative medical management for cystic fibrosis chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2012;26:70-5.
159. Vital D, Hofer M, Benden C, Holzmann D, Boehler A. Impact of Sinus Surgery on Pseudomonal Airway Colonization, Bronchiolitis Obliterans Syndrome and Survival in Cystic Fibrosis Lung Transplant Recipients. Respiration 2013;86:25-31.
160. Aanaes K, Alanin MC, Nielsen KG, et al. The accessibility of topical treatment in the paranasal sinuses on operated cystic fibrosis patients assessed by scintigraphy. Rhinology. 2018;56:268-73.
161. Rudkjobing VB, Aanaes K, Wolff TY, von Buchwald C, Johansen HK, Thomsen TR. An exploratory study of microbial diversity in sinus infections of cystic fibrosis patients by molecular methods. J Cyst Fibros 2014;13:645-52.
162. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Wagner Mackenzie B, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7:230-9.
163. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976;193:317-9.
164. Sleigh MA. Primary ciliary dyskinesia. Lancet 1981;2:476.
165. Goutaki M, Meier AB, Halbeisen FS, et al. Clinical manifestations in primary ciliary dyskinesia: systematic review and meta-analysis. The European respiratory journal 2016;48:1081-95.
166. Armengot Carceller M, Mata Roig M, Milara Payá X, Cortijo Gimeno J. Discinesia ciliar primaria. Ciliopatías. Acta Otorrinolaringológica Española 2010;61:149-59.
167. Rubbo B, Lucas JS. Clinical care for primary ciliary dyskinesia: current challenges and future directions. European Respiratory Review 2017;26:170023.
168. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatric Pulmonology 2016;51:115-32.
169. Honoré I, Burgel P-R. Primary ciliary dyskinesia in adults. Revue des Maladies Respiratoires 2016;33:165-89.
170. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. Arch Dis Child 2007;92:1136-40.
171. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli M-PF, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. The European respiratory journal 2010;36:1248-58.
172. O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. Archives of Disease in Childhood 2010;95:51-2.
173. Ferkol TW, Puffenberger EG, Lie H, et al. Primary Ciliary Dyskinesia-Causing Mutations in Amish and Mennonite Communities. The J of Pediatrics 2013;163:383-7.
174. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. Frontiers in Pediatrics 2017;5:135.
175. Bush A, Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: recent advances in epidemiology, diagnosis, management and relationship with the expanding spectrum of ciliopathy. Expert Review of Respiratory Medicine 2012;6:663-82.
176. Frija-Masson J, Bassinet L, Honoré I, et al. Clinical characteristics, functional respiratory decline and follow-up in adult patients with primary ciliary dyskinesia. Thorax 2017;72:154-60.
177. Praveen K, Davis EE, Katsanis N. Unique among ciliopathies: primary ciliary dyskinesia, a motile cilia disorder. F1000Prime Reports 2015;7:36.
178. Knowles MR, Zariwala M, Leigh M. Primary Ciliary Dyskinesia. Clinics in Chest Medicine 2016;37:449-61.
179. Bequignon E, Dupuy L, Zerah-Lancner F, et al. Critical Evaluation of Sinonasal Disease in 64 Adults with Primary Ciliary Dyskinesia. J of Clinical Medicine 2019;8:619.
180. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology 2012;12:32-8.
181. Wijers CD, Chmiel JF, Gaston BM. Bacterial infections in patients with primary ciliary dyskinesia: Comparison with cystic fibrosis. Chronic respiratory disease 2017;14:392-406.
182. Rogers GB, Carroll MP, Zain NMM, et al. Complexity, Temporal Stability, and Clinical Correlates of Airway Bacterial Community Composition in Primary Ciliary Dyskinesia. J of Clinical Microbiology 2013;51:4029-35.
183. Mall MA, Danahay H, Boucher RC. Emerging Concepts and Therapies for Mucoobstructive Lung Disease. Annals of the American Thoracic Society 2018;15:S216-S26.
184. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. The European respiratory journal 1997;10:2376-9.
185. Moller ME, Alanin MC, Gronhoj C, Aanaes K, Hoiby N, von Buchwald C. Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review. American J of Rhinology. & Allergy 2017;31:293-8.
186. Alanin MC, Johansen HK, Aanaes K, et al. Simultaneous sinus and lung infections in patients with primary ciliary dyskinesia. Acta Otolaryngol. 2015;135:58-63.
187. Arndal E, Johansen HK, Haagensen JAJ, et al. Primary ciliary dyskinesia patients have the same P. aeruginosa clone in sinuses and lungs. European Respiratory J 2019, 10.1183/13993003.01472-2019:1901472.
188. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. Eur Respir J 2009;34:1264-76.
189. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, et al. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Archives of Disease in Childhood 2014;99:850-6.
190. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary Ciliary Dyskinesia. American J of Respiratory and Critical Care Medicine 2004;169:459-67.
191. O'Callaghan C, Rutman A, Williams GM, Hirst RA. Inner dynein arm defects causing primary ciliary dyskinesia: repeat testing required. European Respiratory J 2011;38:603-7.
192. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. American J of Respiratory & Critical Care Medicine 2013;188:913-22.
193. Hirst RA, Jackson CL, Coles JL, et al. Culture of primary ciliary dyskinesia epithelial cells at air-liquid interface can alter ciliary phenotype but remains a robust and informative diagnostic aid. PLoS One 2014;9:e89675.
194. Karadag B, James AJ, Gültekin E, Wilson NM, Bush A. Nasal and lower airway level of nitric oxide in children with primary ciliary dyskinesia. The European respiratory journal 1999;13:1402-5.
195. Meng Q-H, Springall DR, Bishop AE, et al. Lack of inducible nitric oxide synthase in bronchial epithelium: a possible mechanism of susceptibility to infection in cystic fibrosis. The J of Pathology 1998;184:323-31.
196. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. Annals of the American Thoracic Society 2013;10:574-81.
197. Pifferi M, Bush A, Caramella D, et al. Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 2011;37:566-71.
198. Parsons DS, Greene BA. A treatment for primary ciliary dyskinesia: efficacy of functional endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 1993;103:1269-72.
199. Mygind N, Pedersen M. Nose-, sinus- and ear-symptoms in 27 patients with primary ciliary dyskinesia. Eur J Respir Dis Suppl 1983;127:96-101.
200. Alanin MC, Aanaes K, Høiby N, et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary

ciliary dyskinesia. International Forum of Allergy & Rhinology. 2017;7:240-7.

201. Buzina W, Braun H, Freudenschuss K, Lackner A, Habermann W, Stammberger H. Fungal biodiversity--as found in nasal mucus. Med Mycol 2003;41:149-61.
202. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, et al. Fungal rhinosinusitis: a categorization and definitional schema addressing current controversies. Laryngoscope. 2009;119:1809-18.
203. Toussain G, Botterel F, Alsamad IA, et al. Sinus fungal balls: characteristics and management in patients with host factors for invasive infection. Rhinology. 2012;50:269-76.
204. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;143:611-3.
205. Grosjean P, Weber R. Fungus balls of the paranasal sinuses: a review. Eur Arch Otorhinolaryngol 2007;264:461-70.
206. Yoon YH, Xu J, Park SK, Heo JH, Kim YM, Rha KS. A retrospective analysis of 538 sinonasal fungus ball cases treated at a single tertiary medical center in Korea (1996-2015). Int Forum Allergy Rhinol. 2017;7:1070-5.
207. Nomura K, Asaka D, Nakayama T, et al. Sinus fungus ball in the Japanese population: clinical and imaging characteristics of 104 cases. Int J Otolaryngol. 2013;2013:731640.
208. Jung JH, Cho GS, Chung YS, Lee BJ. Clinical characteristics and outcome in patients with isolated sphenoid sinus aspergilloma. Auris Nasus Larynx 2013;40:189-93.
209. Shin JM, Baek BJ, Byun JY, Jun YJ, Lee JY. Analysis of sinonasal anatomical variations associated with maxillary sinus fungal balls. Auris Nasus Larynx 2016;43:524-8.
210. Knisely A, Holmes T, Barham H, Sacks R, Harvey R. Isolated sphenoid sinus opacification: A systematic review. Am J Otolaryngol. 2017;38:237-43.
211. Seo MY, Lee SH, Ryu G, et al. Clinical pattern of fungal balls in the paranasal sinuses: our experience with 70 patients. Eur Arch Otorhinolaryngol 2019;276:1035-8.
212. Mensi M, Piccioni M, Marsili F, Nicolai P, Sapelli PL, Latronico N. Risk of maxillary fungus ball in patients with endodontic treatment on maxillary teeth: a case-control study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103:433-6.
213. Park GY, Kim HY, Min JY, Dhong HJ, Chung SK. Endodontic treatment: a significant risk factor for the development of maxillary fungal ball. Clin Exp Otorhinolaryngol 2010;3:136-40.
214. Oshima H, Nomura K, Sugawara M, Arakawa K, Oshima T, Katori Y. Septal deviation is associated with maxillary sinus fungus ball in male patients. The Tohoku journal of experimental medicine 2014;232:201-6.
215. Nicolai P, Mensi M, Marsili F, et al. Maxillary fungus ball: zinc-oxide endodontic materials as a risk factor. Acta Otorhinolaryngol Ital 2015;35:93-6.
216. Tsai TL, Guo YC, Ho CY, Lin CZ. The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2006;134:494-8.
217. Cavada M WE, Orgain CA, et al. Fungal ball of the maxillary sinus and persistent sinus dysfunction after antrostomy. Jama-Otolaryngology 2019;in press.
218. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. J Craniofac Surg. 2018;29:e44-e7.
219. Michel J, Radulesco T, Mancini J, et al. Maxillary sinus volume: new physiopathological data in fungal ball genesis? A retrospective study. Clin Otolaryngol. 2017;42:831-6.
220. deShazo RD, O'Brien M, Chapin K, Soto-Aguilar M, Gardner L, Swain R. A new classification and diagnostic criteria for invasive fungal sinusitis. Archives of Otolaryngology -- Head & Neck Surg. 1997;123:1181-8.
221. Chen JC, Ho CY. The significance of computed tomographic findings in the diagnosis of fungus ball in the paranasal sinuses. Am J Rhinol Allergy 2012;26:117-9.
222. Lee JS, Shin SY, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Change of prevalence and clinical aspects of fungal ball according to temporal difference. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:1673-7.
223. Seo YJ, Kim J, Kim K, Lee JG, Kim CH, Yoon JH. Radiologic characteristics of sinonasal fungus ball: an analysis of 119 cases. Acta Radiol 2011;52:790-5.
224. Yamauchi T, Tani A, Yokoyama S, Ogawa H. Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinusitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. Fukushima J Med Sci 2017;63:100-5.
225. Palacios E, Jones W, Alvernia J. Sinonasal mycetoma. Ear Nose Throat J 2008;87:606-8.
226. Bowman J, Panizza B, Gandhi M. Sphenoid sinus fungal balls. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2007;116:514-9.
227. Botturi A, Salmaggi A, Pollo B, Lamperti E, Erbetta A, Boiardi A. Meningitis following relapsing painful ophthalmoplegia in aspergillus sphenoidal sinusitis: a case report. Neurol Sci 2006;27:284-7.
228. Hendriks T, Leedman S, Quick M, Acharya A. Non-invasive fungal sinusitis resulting in multiple cranial nerve neuropathies. BMJ Case Rep 2019;12.
229. Eloy P, Grenier J, Pirlet A, Poirrier AL, Stephens JS, Rombaux P. Sphenoid sinus fungall ball: a retrospective study over a 10- year period. Rhinology. 2013;51:181-8.
230. Klossek JM, Peloquin L, Friedman WH, Ferrier JC, Fontanel JP. Diffuse nasal polyposis: postoperative long-term results after endoscopic sinus surgery and frontal irrigation. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997;117:355-61.
231. Sawatsubashi M, Murakami D, Umezaki T, Komune S. Endonasal endoscopic surgery with combined middle and inferior meatal antrostomies for fungal maxillary sinusitis. J Laryngol. Otol. 2015;129 Suppl 2:S52-5.
232. Nomura K, Ikushima H, Ozawa D, et al. Endoscopic Modified Medial Maxillectomy for Fungal Ball of the Hypoplastic Maxillary Sinus With Bony Hypertrophy. J Craniofac Surg. 2018;29:e304-e7.
233. Xu R, Ma L, Shi J, et al. Endoscopic sinus surgery for fungal ball rhinosinusitis in South China: long-term results and analysis of prognostic factors. Acta Otolaryngol. 2012;132:519-24.
234. Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: a comparison between mucormycosis and Aspergillus. Br J Ophthalmol 2016;100:184-8.
235. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. Medicina (Kaunas) 2019;55.
236. Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. Laryngoscope. 2013;123:1112-8.
237. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. N Engl J Med 2004;350:950-2.
238. Thurtell MJ, Chiu AL, Goold LA, et al. Neuro-ophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 consecutive patients and a review of the literature. Clin Exp Ophthalmol 2013;41:567-76.
239. Washburn RG, Kennedy DW, Begley MG, Henderson DK, Bennett JE. Chronic fungal sinusitis in apparently normal hosts. Medicine (Baltimore) 1988;67:231-47.
240. Scharf JL, Soliman AMS. Chronic rhizopus invasive fungal rhinosinusitis in an immunocompetent host. Laryngoscope. 2004;114:1533-5.
241. Halderman AA, Stokken J, Sindwani R. The effect of middle turbinate resection on topical drug distribution into the paranasal sinuses. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:1056-61.
242. Baeesa SS, Bakhaidar M, Ahamed NAB, Madani TA. Invasive Orbital Apex Aspergillosis with Mycotic Aneurysm Formation and Subarachnoid Hemorrhage in Immunocompetent Patients. World Neurosurg 2017;102:42-8.
243. Aggarwal E, Mulay K, Menon V, Sundar G, Honavar SG, Sharma M. Isolated Orbital Aspergillosis in Immunocompetent Patients: A Multicenter Study. Am J Ophthalmol 2016;165:125-32.
244. Mody KH, Ali MJ, Vemuganti GK, Nalamada S, Naik MN, Honavar SG. Orbital aspergillosis in immunocompetent patients. Br J Ophthalmol 2014;98:1379-84.
245. Slonimsky G, Slonimsky E, Yakirevitch A, et al. The significance of Computed Tomography in invasive paranasal mucormycosis. Rhinology. 2018;56:54-8.
246. Lund VJ, Lloyd G, Savy L, Howard D. Fungal rhinosinusitis. J Laryngol. Otol. 2000;114:76-80.
247. Wandell GM, Miller C, Rathor A, et al. A multi-institutional review of outcomes in biopsy-proven acute invasive fungal sinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2018;8:1459-68.
248. Payne SJ, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn JD. Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: A 15-Year Experience with 41 Patients. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2016;154:759-64.
249. Groppo ER, El-Sayed IH, Aiken AH, Glastonbury CM. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. Arch Otolaryngol. Head Neck

Surg. 2011;137:1005-10.

250. Hennessy M, McGinn J, White B, Payne S, Warrick JI, Crist H. Frozen Section as a Rapid and Accurate Method for Diagnosing Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2018;159:576-80.
251. Melancon CC, Clinger JD. The Use of Frozen Section in the Early Diagnosis of Acute Invasive Fungal Sinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2017;157:314-9.
252. Montone KT, LiVolsi VA, Lanza DC, et al. In situ hybridization for specific fungal organisms in acute invasive fungal rhinosinusitis. Am J Clin Pathol 2011;135:190-9.
253. Arvanitis M, Anagnostou T, Mylonakis E. Galactomannan and Polymerase Chain Reaction-Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis. Clin Infect Dis 2015;61:1263-72.
254. Vaughan C, Bartolo A, Vallabh N, Leong SC. A meta-analysis of survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis-has anything changed in the past 20 years? Clin Otolaryngol. 2018;43:1454-64.
255. Zappasodi P, Rossi M, Castagnola C, et al. Resolution of invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: neutrophil count is crucial beside a combined medical and surgical approach. Ann Hematol 2010;89:737-9.
256. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408-15.
257. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327-60.
258. Maertens JA, Raad, II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2016;387:760-9.
259. Kalin-Hajdu E, Hirabayashi KE, Vagefi MR, Kersten RC. Invasive fungal sinusitis: treatment of the orbit. Curr Opin Ophthalmol 2017;28:522-33.
260. Tragiannidis A, Groll AH. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2009;15 Suppl 5:82-6.
261. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. Clin Microbiol Infect 2005;11:515-7.
262. Spellberg B, Ibrahim AS, Chin-Hong PV, et al. The Deferasirox-AmBisome Therapy for Mucormycosis (DEFEAT Mucor) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. J Antimicrob Chemother 2012;67:715-22.
263. Roxbury CR, Smith DF, Higgins TS, et al. Complete surgical resection and short-term survival in acute invasive fungal rhinosinusitis. Am J Rhinol. Allergy 2017;31:109-16.
264. Papagiannopoulos P, Lin DM, Al-Khudari S, et al. Utility of intraoperative frozen sections in surgical decision making for acute invasive fungal rhinosinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology. 2017;7:502-7.
265. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. Surv Ophthalmol 1994;39:3-22.
266. Hargrove RN, Wesley RE, Klippenstein KA, Fleming JC, Haik BG. Indications for orbital exenteration in mucormycosis. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 2006;22:286-91.
267. Safirstein BH. Allergic bronchopulmonary aspergillosis with obstruction of the upper respiratory tract. Chest 1976;70:788-90.
268. Katzenstein AL, Sale SR, Greenberger PA. Allergic Aspergillus sinusitis: a newly recognized form of sinusitis. J Allergy Clin Immunol 1983;72:89-93.
269. Dykewicz MS, Rodrigues JM, Slavin RG. Allergic fungal rhinosinusitis. The J of allergy and clinical immunology 2018;142:341-51.
270. Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113:347-85.
271. Bent 3rd JP, Kuhn FA, Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1994;111:580-8.
272. Kuhn FA, Javer AR. Allergic fungal rhinosinusitis: perioperative management, prevention of recurrence, and role of steroids and antifungal agents. Otolaryngol. Clin North Am 2000;33:419-33.
273. Bakhshaee M, Fereidouni M, Mohajer MN, Majidi MR, Azad FJ, Moghiman T. The prevalence of allergic fungal rhinosinusitis in sinonasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:3095-8.
274. Bakhshaee M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surg. 2014;271:2871-5.
275. Lu-Myers Y, Deal AM, Miller JD, et al. Comparison of Socioeconomic and Demographic Factors in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Allergic Fungal Rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;153:137-43.
276. Wise SK, Ghegan MD, Gorham E, Schlosser RJ. Socioeconomic factors in the diagnosis of allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008;138:38-42.
277. Miller JD, Deal AM, McKinney KA, et al. Markers of disease severity and socioeconomic factors in allergic fungal rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2014;4:272-9.
278. Hoyt AEW, Borish L, Gurrola J, Payne S. Allergic Fungal Rhinosinusitis. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2016;4:599-604.
279. deShazo RD, Swain RE. Diagnostic criteria for allergic fungal sinusitis. J of Allergy & Clinical Immunology 1995;96:24-35.
280. Thaitrakool W, Sukswai N, Keelawat S, et al. Histopathology of ethmoid mucosa versus polyp tissue in diagnosing eosinophilic mucin rhinosinusitis. Rhinology. 2019;57:67-72.
281. Luong A, Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis. Current Allergy & Asthma Reports 2004;4:465-70.
282. Marple BF. Allergic fungal rhinosinusitis: current theories and management strategies. Laryngoscope. 2001;111:1006-19.
283. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C, 3rd. Imaging features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: a review. Radiographics 2007;27:1283-96.
284. Manning SC, Merkel M, Kriesel K, Vuitch F, Marple B. Computed tomography and magnetic resonance diagnosis of allergic fungal sinusitis. Laryngoscope. 1997;107:170-6.
285. Rupa V, Jacob M, Mathews MS, Seshadri MS. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of postoperative oral steroid in allergic fungal sinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010;267:233-8.
286. Prasad BK. Study of factors responsible for recidivism in allergic fungal rhinosinusitis. Ear, nose, & throat journal 2017;96:E18-E21.
287. Ikram M, Abbas A, Suhail A, Onali MA, Akhtar S, Iqbal M. Management of allergic fungal sinusitis with postoperative oral and nasal steroids: a controlled study. Ear Nose Throat J 2009;88:E8-11.
288. Kinsella JB, Bradfield JJ, Gourley WK, Calhoun KH, Rassekh CH. Allergic fungal sinusitis. Clin Otolaryngol. Allied Sci 1996;21:389-92.
289. Schubert MS, Goetz DW. Evaluation and treatment of allergic fungal sinusitis. I. Demographics and diagnosis. The J of allergy and clinical immunology 1998;102:387-94.
290. Landsberg R, Segev Y, DeRowe A, Landau T, Khafif A, Fliss DM. Systemic corticosteroids for allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a comparative study. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007;136:252-7.
291. Woodworth BA, Joseph K, Kaplan AP, Schlosser RJ. Alterations in eotaxin, monocyte chemoattractant protein-4, interleukin-5, and interleukin-13 after systemic steroid treatment for nasal polyps. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2004;131:585-9.
292. Kupferberg SB, Bent JP, 3rd, Kuhn FA. Prognosis for allergic fungal sinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1997;117:35-41.
293. Gan EC, Thamboo A, Rudmik L, Hwang PH, Ferguson BJ, Javer AR. Medical management of allergic fungal rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review and recommendations. International Forum of Allergy & Rhinology. 2014;4:702-15.
294. Gupta RP, Bahadur S, Thakar A, Handa KK, Sarkaar C. Management protocols of Allergic Fungal Sinusitis. Indian J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007;59:35-40.
295. Dai Q, Duan C, Liu Q, Yu H. Effect of nebulized budesonide on decreasing the recurrence of allergic fungal rhinosinusitis. American journal of otolaryngology 2017;38:321-4.
296. Patadia MO, Welch KC. Role of immunotherapy in allergic fungal rhinosinusitis. Curr Opin Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;23:21-8.
297. Hall AG, deShazo RD. Immunotherapy for allergic

fungal sinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:629-34.

298. Bassichis BA, Marple BF, Mabry RL, Newcomer MT, Schwade ND. Use of immunotherapy in previously treated patients with allergic fungal sinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2001;125:487-90.
299. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998;119:648-51.
300. Folker RJ, Marple BF, Mabry RL, Mabry CS. Treatment of allergic fungal sinusitis: a comparison trial of postoperative immunotherapy with specific fungal antigens. Laryngoscope. 1998;108:1623-7.
301. Marple B, Newcomer M, Schwade N, Mabry R. Natural history of allergic fungal rhinosinusitis: a 4- to 10-year follow-up. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002;127:361-6.
302. Melzer JM, Driskill BR, Clenney TL, Gessler EM. Sublingual Immunotherapy for Allergic Fungal Sinusitis. Ann Otol. Rhinol Laryngol. 2015;124:782-7.
303. Greenhaw B, deShazo RD, Arnold J, Wright L. Fungal immunotherapy in patients with allergic fungal sinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:432-6.
304. Seiberling K, Wormald PJ. The role of itraconazole in recalcitrant fungal sinusitis. Am J Rhinol Allergy 2009;23:303-6.
305. Rains BM, Mineck CW. Treatment of allergic fungal sinusitis with high-dose itraconazole. Am J Rhinol 2003;17:1-8.
306. Kanda N, Enomoto U, Watanabe S. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2001;117:1635-46.
307. Verma RK, Patro SK, Francis AA, Panda NK, Chakrabarti A, Singh P. Role of preoperative versus postoperative itraconazole in allergic fungal rhinosinusitis. Medical mycology 2017;55:614-23.
308. Rojita M, Samal S, Pradhan P, Venkatachalam VP. Comparison of steroid and itraconazole for prevention of recurrence in allergic fungal rhinosinusitis: a randomized controlled trial. J of clinical and diagnostic research 2017;11:MC01-MC3.
309. Khalil Y, Tharwat A, Abdou AG, et al. The role of antifungal therapy in the prevention of recurrent allergic fungal rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, controlled study. Ear, nose, & throat journal 2011;90:E1-7.
310. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. Laryngoscope. 2005;115:1793-9.
311. Sacks PLt, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Antifungal therapy in the treatment of chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. American J of Rhinology. & Allergy 2012;26:141-7.
312. Mistry SG, Kumar BN. The value of antifungal therapy in allergic fungal rhinosinusitis. Rhinology. 2014;52:9-18.
313. Liang KL, Su MC, Shiao JY, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. Am J Rhinol 2008;22:52-8.
314. Ponikau JU, Sherris DA, Weaver A, Kita H. Treatment of chronic rhinosinusitis with intranasal amphotericin B: a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial. J of allergy and clinical immunology 2005;115:125-31.
315. Jen A, Kacker A, Huang C, Anand V. Fluconazole nasal spray in the treatment of allergic fungal sinusitis: A pilot study. Ear, Nose, & Throat J 2004;83:692-5.
316. Schubert MS. Antileukotriene therapy for allergic fungal sinusitis. J Allergy Clin Immunol 2001;108:466-7.
317. Thamboo A, Thamboo A, Philpott C, Javer A, Clark A. Single-blind study of manuka honey in allergic fungal rhinosinusitis. Le J d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale [J of otolaryngology - head & neck surgery] 2011;40:238-43.
318. Evans MO, 2nd, Coop CA. Novel treatment of allergic fungal sinusitis using omalizumab. Allergy Rhinol (Providence) 2014;5:172-4.
319. Gan EC, Habib AR, Rajwani A, Javer AR. Omalizumab therapy for refractory allergic fungal rhinosinusitis patients with moderate or severe asthma. Am J Otolaryngol. 2015;36:672-7.
320. Marple BF, Brunton S, Ferguson BJ. Acute bacterial rhinosinusitis: A review of U.S. treatment guidelines. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2006;135:341-8.
321. Loftus PA, Wise SK. Allergic Fungal Rhinosinusitis: The Latest in Diagnosis and Management. Adv Otorhinolaryngol 2016;79:13-20.
322. Marple BF, Mabry RL. Allergic fungal sinusitis: learning from our failures. Am J Rhinol 2000;14:223-6.
323. Tong J, Jefferson N, Chaganti J, et al. Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis Compressive Optic Neuropathy from Allergic Fungal Sinusitis. 2017;8107.
324. Thakar A, Lal P, Dhiwakar M, Bahadur S. Optic nerve compression in allergic fungal sinusitis. The J of Laryngology & Otology 2011;125:381-5.
325. Herrmann BW, White FV, Forsen Jr JW. Visual loss in a child due to allergic fungal sinusitis of the sphenoid. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2006;135:328-9.
326. Illing EA, Dunlap Q, Woodworth BA. Outcomes of pressure-induced cranial neuropathies from allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;152:541-5.
327. Stonebraker AC, Schlosser RJ. Orbital volumetric analysis of allergic fungal sinusitis patients with proptosis before and after endoscopic sinus surgery. American J of Rhinology. 2005;19:302-6.
328. AlQahtani A, Alshaikh N, Alzarei A, et al. Contralateral sinus involvement of surgically treated unilateral allergic fungal rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017;274:3097-101.
329. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis & Rheumatism 2013;65:1-11.
330. Waller R, Ahmed A, Patel I, Luqmani R. Update on the classification of vasculitis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2013;27:3-17.
331. Mahr A, de Menthon M. Classification and classification criteria for vasculitis: achievements, limitations and prospects. Current opinion in rheumatology 2015;27:1-9.
332. Watts RA. Evolving concepts in classification of systemic vasculitis: where are we and what is the way forward? International journal of rheumatic diseases 2019;22 Suppl 1:21-7.
333. Craven A, Robson J, Ponte C, et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). Clinical and experimental nephrology 2013;17:619-21.
334. Gross WE, Aries P, Lamprecht P. Granulomatosis: Wegener's Disease. Encyclopedia of Respiratory Medicine: Elsevier, 2006; 255-61.
335. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. Arthritis and rheumatism 1996;39:87-92.
336. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nature Reviews Rheumatology 2014;10:463-73.
337. Laudien M, Gadola SD, Podschun R, et al. Nasal carriage of Staphylococcus aureus and endonasal activity in Wegener s granulomatosis as compared to rheumatoid arthritis and chronic Rhinosinusitis with nasal polyps. Clin Exp Rheumatol 2010;28:51-5.
338. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. Annals of internal medicine 1994;120:12-7.
339. Popa ER, Tervaert JW. The relation between Staphylococcus aureus and Wegener's granulomatosis: current knowledge and future directions. Intern Med 2003;42:771-80.
340. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim–Sulfamethoxazole (Co-Trimoxazole) for the Prevention of Relapses of Wegener's Granulomatosis. New England J of Medicine 1996;335:16-20.
341. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. 2012;367.
342. Relle M, Föhr B, Fasola F, Schwarting A. Genetics and pathophysiology of granulomatosis with polyangiitis (GPA) and its main autoantigen proteinase 3. Molecular and cellular probes 2016;30:366-73.
343. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America. Changes in outcome in the 1990s. The J of rheumatology 2002;29:309-16.
344. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of

life in patients with Wegener's granulomatosis. Laryngoscope. 2006;116:1621-5.

345. Cannady SB, Batra PS, Koening C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: A single-institution experience with 120 cases. Laryngoscope. 2009;119:757-61.
346. Krafcik SS, Covin RB, Lynch JP, Sitrin RG. Wegener's granulomatosis in the elderly. Chest 1996;109:430-7.
347. Monti S, Craven A, Klersy C, et al. OP0238 Association between age at diagnosis and clinical presentation and outcomes of anca-associated vasculitis. analysis from the dcvas study. Annals of the Rheumatic Diseases 2018;77:168.
348. Stone JH, Group WsGETR. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: Baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. Arthritis & Rheumatism 2003;48:2299-309.
349. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. Annals of internal medicine 2009;150:670-80.
350. Gottschlich S, Ambrosch P, Kramkowski D, et al. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. Rhinology. 2006;44:227-33.
351. Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. Patterns of presentation and diagnosis of patients with Wegener's granulomatosis: ENT aspects. The J of laryngology and otology 2007;121:653-8.
352. Kühn D, Hospowsky C, Both M, Hey M, Laudien M. Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. Clinical and experimental rheumatology 2018;36 Suppl 1:78-84.
353. Fasunla JA, Hundt W, Lutz J, Förger F, Thürmel K, Steinbach S. Evaluation of smell and taste in patients with Wegener's granulomatosis. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2012;269:179-86.
354. Laudien M, Lamprecht P, Hedderich J, Holle J, Ambrosch P. Olfactory dysfunction in Wegener's granulomatosis. Rhinology. journal 2009;47:254-9.
355. Proft F, Steinbach S, Dechant C, et al. Gustatory and olfactory function in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Scandinavian J of Rheumatology 2014;43:512-8.
356. Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, et al. Prevalence of Olfactory Impairment in Granulomatosis with Polyangiitis. Adv Exp Med Biol 2016;878:1-7.
357. Hoare TJ, Jayne D, Rhys Evans P, Croft CB, Howard DJ. Wegener's granulomatosis, subglottic stenosis and antineutrophil cytoplasm antibodies. The J of laryngology and otology 1989;103:1187-91.
358. Tomasson G, Boers M, Walsh M, et al. Assessment of health-related quality of life as an outcome measure in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Arthritis Care & Research 2012;64:273-9.
359. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. Rheumatology 2011;50:899-905.
360. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. Arthritis and rheumatism 1990;33:1101-7.
361. Luqmani RA. Assessing disease activity in the systemic vasculitides. Curr Opin Rheumatol 2002;14:23-8.
362. Felicetti M, Cazzador D, Padoan R, et al. Ear, nose and throat involvement in granulomatosis with polyangiitis: how it presents and how it determines disease severity and long-term outcomes. Clinical rheumatology 2018;37:1075-83.
363. Bossuyt X, Cohen Tervaert J-W, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nature reviews Rheumatology 2017;13:683-92.
364. Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. Arch Intern Med 1989;149:2461-5.
365. Trimarchi M, Bertazzoni G, Bussi M. Cocaine induced midline destructive lesions. Rhinology. 2014;52:104-11.
366. Trimarchi M, Miluzio A, Nicolai P, Morassi ML, Bussi M, Marchisio PC. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. American J of Rhinology. 2006;20:160-4.
367. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: unexpected news from an old acquaintance. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa) 2012;50:231-41.
368. Peikert T, Finkielman JD, Hummel AM, et al. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. Arthritis and rheumatism 2008;58:1546-51.
369. Lloyd G, Lund VJ, Beale T, Howard D. Rhinologic changes in Wegener's granulomatosis. The J of Laryngology & Otology 2002;116:565-9.
370. Allen SD, Harvey CJ. Imaging of Wegener's granulomatosis. Br J Radiol 2007;80:757-65.
371. Grindler D, Cannady S, Batra PS. Computed tomography findings in sinonasal Wegener's granulomatosis. American journal of rhinology & allergy 2009;23:497-501.
372. Zycinska K, Straburzynski M, Nitsch-Osuch A, et al. Lund-Mackay System for Computed Tomography Evaluation of Paranasal Sinuses in Patients with Granulomatosis and Polyangiitis. Adv Exp Med Biol 2016;884:13-9.
373. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. American journal of rhinology & allergy 2017;31:16-21.
374. Holme SS, Moen JM, Kilian K, Haukeland H, Molberg O, Eggesbo HB. Development of CT-based methods for longitudinal analyses of paranasal sinus osteitis in granulomatosis with polyangiitis. BMC Med Imaging 2019;19:13.
375. Devaney KO, Travis WD, Hoffman G, Leavitt R, Lebovics R, Fauci AS. Interpretation of head and neck biopsies in Wegener's granulomatosis. A pathologic study of 126 biopsies in 70 patients. Am J Surg. Pathol 1990;14:555-64.
376. Raynaud P, Garrel R, Rigau V, et al. [How can the diagnostic value of head and neck biopsies be increased in Wegener's granulomatosis: a clinicopathologic study of 49 biopsies in 21 patients]. Ann Pathol 2005;25:87-93.
377. Erickson VR, Hwang PH. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surg. 2007;15:170-6.
378. Beltrán Rodríguez-Cabo O, Reyes E, Rojas-Serrano J, Flores-Suárez LF. Increased histopathological yield for granulomatosis with polyangiitis based on nasal endoscopy of suspected active lesions. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology 2018;275:425-9.
379. Borner U, Landis BN, Banz Y, et al. Diagnostic value of biopsies in identifying cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody-negative localized Wegener's granulomatosis presenting primarily with sinonasal disease. American journal of rhinology & allergy 2012;26:475-80.
380. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: Long-term outcome in 155 patients. Arthritis & Rheumatism 2000;43:1021.
381. Holle JU, Gross WL, Latza U, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. Arthritis and rheumatism 2011;63:257-66.
382. Sproson EL, Jones NS, Al-Deiri M, Lanyon P. Lessons learnt in the management of Wegener's Granulomatosis: long-term follow-up of 60 patients. Rhinology. 2007;45:63-7.
383. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). Autoimmunity Reviews 2013;12:483-6.
384. Maritati F, Alberici F, Oliva E, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. PLOS ONE 2017;12:e0185880.
385. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. Rheumatology 2012;51:634-43.
386. Lutalo PMK, D'Cruz DP. Biological drugs in ANCA-associated vasculitis. International immunopharmacology 2015;27:209-12.
387. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. New England J of Medicine 2010;363:221-32.
388. Malm I-J, Mener DJ, Kim J, Seo P, Kim YJ. Otolaryngological progression of granulomatosis with polyangiitis after systemic treatment with rituximab. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2014;150:68-72.
389. Birck R, Schmitt WH, Kaelsch IA, van der Woude FJ. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2006;47:15-23.

390. Doebbeling BN, Breneman DL, Neu HC, et al. Elimination of Staphylococcus aureus nasal carriage in health care workers: analysis of six clinical trials with calcium mupirocin ointment. The Mupirocin Collaborative Study Group. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1993;17:466-74.
391. Congdon D, Sherris DA, Specks U, McDonald T. Long-term follow-up of repair of external nasal deformities in patients with Wegener's granulomatosis. Laryngoscope. 2002;112:731-7.
392. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. The American J of Pathology 1951;27:277-301.
393. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Autoimmunity Reviews 2017;16:1-9.
394. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. European journal of internal medicine 2015;26:545-53.
395. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. The American journal of medicine 2003;115:284-90.
396. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. JAMA 1998;279:455-7.
397. Lane SE, Watts R, Scott DGI. Epidemiology of systemic vasculitis. Current rheumatology reports 2005;7:270-5.
398. Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laqué R. Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. Autoimmunity reviews 2012;12:235-40.
399. Nathani N, Little MA, Kunst H, Wilson D, Thickett DR. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. Thorax 2008;63:883-8.
400. Hauser T, Mahr A, Metzler C, et al. The leucotriene receptor antagonist montelukast and the risk of Churg-Strauss syndrome: A case-crossover study. Thorax 2008;63:677-82.
401. Vaglio A, Martorana D, Maggiore U, et al. HLA-DRB4 as a genetic risk factor for Churg-Strauss syndrome. Arthritis and rheumatism 2007;56:3159-66.
402. Wieczorek S, Hellmich B, Gross WL, Epplen JT. Associations of Churg-Strauss syndrome with the HLA–DRB1 locus, and relationship to the genetics of antineutrophil cytoplasmic antibody–associated vasculitides: Comment on the article by Vaglio et al. Arthritis & Rheumatism 2008;58:329-30.
403. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg–Strauss syndrome. Autoimmunity Reviews 2015;14:341-8.
404. Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg–Strauss syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 2012;71:390-3.
405. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. Medicine (Baltimore) 1984;63:65-81.
406. Goldfarb JM, Rabinowitz MR, Basnyat S, Nyquist GG, Rosen MR. Head and Neck Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review. Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2016;155:771-8.
407. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. Current opinion in rheumatology 2012;24:193-200.
408. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. Acta Otolaryngol. 2006;126:503-9.
409. Szczeklik W, Jakieła B, Adamek D, Musiał J. Cutting edge issues in the Churg-Strauss syndrome. Clinical reviews in allergy & immunology 2013;44:39-50.
410. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg-Strauss syndrome vasculitis. American journal of rhinology 2008;22:406-9.
411. Alobid I, Guilemany JM, Mullol J. Nasal manifestations of systemic illnesses. Current allergy and asthma reports 2004;4:208-16.
412. Petersen H, Gotz P, Both M, et al. Manifestation of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in head and neck. Rhinology. 2015;53:277-85.
413. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. Annals of the Rheumatic Diseases 2013;72:1011-7.
414. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). European Respiratory J 2016;48:1429-41.
415. Gaffo AL. Diagnostic approach to ANCA-associated vasculitides. Rheumatic diseases clinics of North America 2010;36:491-506.
416. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum 2005;52:2926-35.
417. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis and rheumatism 2013;65:270-81.
418. Healy B, Bibby S, Steele R, Weatherall M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. J of Allergy and Clinical Immunology 2013;131:571-6.e6.
419. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). J of autoimmunity 2014;48-49:99-103.
420. Pagnoux C, Guillevin L. Churg–Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? Current Opinion in Rheumatology 2010;22:21-8.
421. Dejaco C, Oppl B, Monach P, et al. Serum biomarkers in patients with relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). PloS one 2015;10:e0121737.
422. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. Laryngoscope. 2008;118:325-9.
423. Szczeklik W, Sokołowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg–Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. Clinical Rheumatology 2010;29:1127-34.
424. Seccia V, Baldini C, Latorre M, et al. Focus on the Involvement of the Nose and Paranasal Sinuses in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Nasal Cytology Reveals Infiltration of Eosinophils as a Very Common Feature. International Archives of Allergy and Immunology 2018;175:61-9.
425. Lane SE, Watts RA, Shepstone L, Scott DGI. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. QJM : monthly journal of the Association of Physicians 2005;98:97-111.
426. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Annals of the Rheumatic Diseases 2008;67:1004-10.
427. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. J of autoimmunity 2013;43:60-9.
428. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis Nodosa Group. British journal of rheumatology 1996;35:958-64.
429. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. Medicine (Baltimore) 2011;90:19-27.
430. Metzler C, Csernok E, Gross WL, Hellmich B. Interferon-alpha for maintenance of remission in Churg-Strauss syndrome: a long-term observational study. Clinical and experimental rheumatology 2010;28:24-30.
431. Koukoulaki M, Smith KGC, Jayne DRW. Rituximab in Churg-Strauss syndrome. Annals of the rheumatic diseases 2006;65:557-9.
432. Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. Rheumatology (Oxford, England) 2008;47:1104-5.
433. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory

antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis & Rheumatism 2009;60:2156-68.

434. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. Nephrology Dialysis Transplantation 2011;26:2865-71.
435. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. The J of allergy and clinical immunology 2010;125:1336-43.
436. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. New England journal of medicine 2017;376:1921-32.
437. Steinfeld J, Bradford ES, Brown J, et al. Evaluation of clinical benefit from treatment with mepolizumab for patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. The J of allergy and clinical immunology 2019;143:2170-7.
438. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Administration of Anti-IgE to a Churg-Strauss Syndrome Patient. International Archives of Allergy and Immunology 2007;144:155-8.
439. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. Chest 2009;136:507-18.
440. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:1047-51.
441. Besnier E. Lupus pernio de la face. Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie 2e serie 1889;10:333-6.
442. Long CM, Smith TL, Loehrl TA, Komorowski RA, Toohill RJ. Sinonasal disease in patients with sarcoidosis. American journal of rhinology 2001;15:211-5.
443. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliank MJ, Lannuzzi MC. Racial Differences in Sarcoidosis Incidence: A 5-Year Study in a Health Maintenance Organization. American J of Epidemiology 1997;145:234-41.
444. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. Lancet 2014;383:1155-67.
445. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis. American J of Respiratory and Critical Care Medicine 2004;170:1324-30.
446. Jordan HT, Stellman SD, Prezant D, Teirstein A, Osahan SS, Cone JE. Sarcoidosis diagnosed after September 11, 2001, among adults exposed to the World Trade Center disaster. J of occupational and environmental medicine 2011;53:966-74.
447. Miyoshi S, Hamada H, Kadowaki T, et al. Comparative Evaluation of Serum Markers in Pulmonary Sarcoidosis. Chest 2010;137:1391-7.
448. Facco M, Cabrelle A, Teramo A, et al. Sarcoidosis is a Th1/Th17 multisystem disorder. Thorax 2011;66:144-50.
449. Judson MA, Costabel U, Drent M, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG 2014;31:19-27.
450. Schupp JC, Freitag-Wolf S, Bargagli E, et al. Phenotypes of organ involvement in sarcoidosis. The European respiratory journal 2018;51:1700991.
451. Edriss H, Kelley JS, Demke J, Nugent K. Sinonasal and Laryngeal Sarcoidosis-An Uncommon Presentation and Management Challenge. The American journal of the medical sciences 2019;357:93-102.
452. Alobid I, Mullol J, Cid MC. Rhinitis of granulomatous and vasculitic diseases. Clin Allergy Immunol 2007;19:221-39.
453. Wilson R, Lund V, Sweatman M, Mackay IS, Mitchell DN. Upper respiratory tract involvement in sarcoidosis and its management. The European respiratory journal 1988;1:269-72.
454. Reed J, DeShazo RD, Houle TT, Stringer S, Wright L, Moak JS. Clinical features of sarcoid rhinosinusitis. The American journal of medicine 2010;123:856-62.
455. Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. Clinics in dermatology 2014;32:817-26.
456. Rottoli P, Bargagli E, Chidichimo C, et al. Sarcoidosis with upper respiratory tract involvement. Respiratory Medicine 2006;100:253-7.
457. Lawson W, Jiang N, Cheng J. Sinonasal sarcoidosis: A new system of classification acting as a guide to diagnosis and treatment. American journal of rhinology & allergy 2014;28:317-22.
458. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. Clinical reviews in allergy & immunology 2015;49:63-78.
459. Schwartbauer H, Tami T. Ear, nose and throat manifestations of sarcoidosis. In: Otolaryngologic Manifestations of systemic diseases. Otolaryngologic Clinics of North America 2003;35:673-84.
460. Braun JJ, Gentine A, Pauli G. Sinonasal sarcoidosis: review and report of fifteen cases. Laryngoscope. 2004;114:1960-3.
461. Aubart FC, Ouayoun M, Brauner M, et al. Sinonasal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. Medicine 2006;85:365-71.
462. Zeitlin JF, Tami TA, Baughman R, Winget D. Nasal and sinus manifestations of sarcoidosis. American journal of rhinology 2000;14:157-61.
463. Wong JS, Hoffbauer S, Yeh DH, Rotenberg B, Gupta M, Sommer DD. The usefulness of routine histopathology of bilateral nasal polyps - a systematic review, meta-analysis, and cost evaluation. J of Otolaryngology: Head and Neck Surg. 2015;44:46.
464. Joshi R, Zenga J, Getz A, Debnath N. THU0403 Sinonasal sarcoidosis: Review of clinical and imaging features: 7 year experience:. Annals of the Rheumatic Diseases 2013;71:291.3-2.
465. Braun J-J, Imperiale A, Riehm S, Veillon F. Imaging in sinonasal sarcoidosis: CT, MRI, 67Gallium scintigraphy and 18F-FDG PET/CT features. J of Neuroradiology 2010;37:172-81.
466. Silva M, Nunes H, Valeyre D, Sverzellati N. Imaging of Sarcoidosis. Clinical Reviews in Allergy & Immunology 2015;49:45-53.
467. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases 2015;132:119-23.
468. Paramothayan S, Lasserson T. Treatments for pulmonary sarcoidosis. Respiratory Medicine 2008;102:1-9.
469. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. Semin Diagn Pathol 2007;24:150-61.
470. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Sarcoidosis Listed for Lung Transplantation. Chest 2001;120:873-80.
471. Grutters JC, van den Bosch JMM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. European Respiratory J 2006;28:627-36.
472. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. Chest 2005;127:1064-71.
473. Ørum M, Hilberg O, Krag S, Bendstrup E. Beneficial effect of infliximab on refractory sarcoidosis. Danish medical journal 2012;59:A4535.
474. Chapelon-Abric C, Saadoun D, Biard L, et al. Long-term outcome of infliximab in severe chronic and refractory systemic sarcoidosis: a report of 16 cases. Clin Exp Rheumatol 2015;33:509-15.
475. Fazzi P, Manni E, Cristofani R, et al. Thalidomide for improving cutaneous and pulmonary sarcoidosis in patients resistant or with contraindications to corticosteroids. Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie 2012;66:300-7.
476. Kirsten A-M, Watz H, Kirsten D. Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses - a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. BMC pulmonary medicine 2013;13:59.
477. Marks SC, Goodman RS. Surgical management of nasal and sinus sarcoidosis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 1998;118:856-8.
478. Kay DJ, Har-El G. The role of endoscopic sinus surgery in chronic sinonasal sarcoidosis. American journal of rhinology 2001;15:249-54.
479. Gürkov R, Berghaus A. Nasal reconstruction in advanced sinunasal sarcoidosis. Rhinology. 2009;47:327-9.
480. Smith R, Haeney J, Gulraiz Rauf K. Improving cosmesis of lupus pernio by excision and forehead flap reconstruction. Clinical and Experimental Dermatology 2009;34:e25-e7.
481. Murphy J, Chauhen S, Stevenson O. Surgical management of cutaneous sarcoid of the nose. European J of Plastic Surg. 2013;36:385-6.
482. Hamizan AW, Christensen JM, Ebenzer J, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. International Forum of Allergy & Rhinology. 2017;7:37-42.
483. Yacoub M-R, Trimarchi M, Cremona G, et al. Are atopy and eosinophilic bronchial inflammation associated with relapsing forms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps? Clinical and molecular allergy : CMA 2015;13:23.
484. Ferguson BJ. Eosinophilic mucin rhinosinusitis: a distinct clinicopathological entity. Laryngoscope. 2000;110:799-813.
485. Manning SC, Holman M. Further evidence for allergic pathophysiology in allergic fungal sinus-

itis. Laryngoscope. 1998;108:1485-96.

486. Shah A, Panchal N, Agarwal AK. Concomitant allergic bronchopulmonary aspergillosis and allergic Aspergillus sinusitis: a review of an uncommon association*. Clin Exp Allergy 2001;31:1896-905.
487. Ghegan MD, Lee FS, Schlosser RJ. Incidence of skull base and orbital erosion in allergic fungal rhinosinusitis (AFRS) and non-AFRS. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2006;134:592-5.
488. Granville L, Chirala M, Cernoch P, Ostrowski M, Truong LD. Fungal sinusitis: histologic spectrum and correlation with culture. Hum Pathol 2004;35:474-81.
489. Hutcheson PS, Schubert MS, Slavin RG. Districtions between allergic fungal rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis. American J of Rhinology. and Allergy 2010;24:405-8.
490. Stewart AE, Hunsaker DH. Fungus-specific IgG and IgE in allergic fungal rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2002;127:324-32.
491. Collins M, Nair S, Smith W, Kette F, Gillis D, Wormald PJ. Role of local immunoglobulin E production in the pathophysiology of noninvasive fungal sinusitis. Laryngoscope. 2004;114:1242-6.
492. Pratt E, Collins AM, Sewell WA, Harvey RJ. Antigen selection in IgE antibodies from individuals with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2010;24:416-21.
493. Telmesani LM. Prevalence of allergic fungal sinusitis among patients with nasal polyps. Annals of Saudi medicine 2009;29:212-4.
494. Clark DW, Wenaas A, Luong A, Citardi MJ, Fakhri S. Staphylococcus aureus prevalence in allergic fungal rhinosinusitis vs other subsets of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. International forum of allergy & rhinology 2013;3:89-93.
495. Dutre T, Al Dousary S, Zhang N, Bachert C. Allergic fungal rhinosinusitis-more than a fungal disease? J Allergy Clin Immunol 2013;132:487-9 e1.
496. Pant H, Macardle P. CD8(+) T cells implicated in the pathogenesis of allergic fungal rhinosinusitis. Allergy & rhinology (Providence, RI) 2014;5:146-56.
497. Orlandi RR, Thibeault SL, Ferguson BJ. Microarray analysis of allergic fungal sinusitis and eosinophilic mucin rhinosinusitis. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007;136:707-13.
498. Das S, Maeso PA, Becker AM, Prosser JD, Adam BL, Kountakis SE. Proteomics blood testing to distinguish chronic rhinosinusitis subtypes. Laryngoscope. 2008;118:2231-4.
499. Schubert MS, Hutcheson PS, Graff RJ, Santiago L, Slavin RG. HLA-DQB1*03 in allergic fungal sinusitis and other chronic hypertrophic rhinosinusitis disorders. J of Allergy & Clinical Immunology 2004;114:1376-83.
500. Nikakhlagh S, Khodadadi A, Kanani M, Karampour LS, Saki N. The effect of the oral itraconazole on the management of allergic fungal sinusitis. Biomedical and pharmacology journal 2015;8:85-9.
501. Chan KO, Genoway KA, Javer AR. Effectiveness of itraconazole in the management of refractory allergic fungal rhinosinusitis. J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2008;37:870-4.

9. Participação do paciente, previsão, medicina de precisão e implementação

9.1 Participação do paciente na RSC

A participação do paciente na rinossinusite pode estar relacionada, individualmente, à participação do paciente no desenho e/ou discussão do plano de tratamento ou à participação no acompanhamento após tratamento clínico ou cirúrgico. As pesquisas sobre o impacto da participação do paciente nos resultados do tratamento na RSC ainda são limitadas.

Entretanto, o envolvimento do paciente é reconhecido como um componente-chave do desenvolvimento de diretrizes de pesquisa e prática clínica, com implicações importantes para a implementabilidade de diretrizes[1]. Para uma implementação ideal, o desenvolvimento de diretrizes deve incluir todos os principais interessados, incluindo pacientes desde o início, a quem as recomendações devem ser relevantes, aplicáveis e atender às necessidades. O envolvimento do paciente nas diretrizes é importante porque ele reconhece seu conhecimento sobre a doença, capacita e informa os consumidores nas decisões de assistência à saúde, levando ao desenvolvimento de diretrizes mais centradas no paciente e confiáveis. Portanto, o instrumento Ägree II" exige que os desenvolvedores de diretrizes busquem os pontos de vista da população-alvo (https://www.agreetrust.org/agree-ii/). No EPOS2020, os pacientes foram incluídos em todas as etapas do desenvolvimento, desde as primeiras perguntas até a disseminação.

Há pesquisas limitadas sobre o impacto da participação do paciente nos resultados do tratamento na RSC. Neste capítulo, discutimos os dados sobre a participação de cada paciente.

9.1.1 Áreas de participação do paciente.

A participação do paciente no processo de tomada de decisão do plano terapêutico é um dos quatro princípios fundamentais da Medicina de Precisão[2], reconhecidos como o caminho da boa/melhor adesão ao tratamento, alta satisfação do paciente e/ou economia de custos. As tentativas de estudar o impacto das tomadas decisão centradas nos pacientes no tratamento médico da RSC não têm mostrado um benefício convincente[3]. Na vida real, a participação do paciente exige esforços tanto dos pacientes quanto dos médicos, com esforços dos médicos para educar os pacientes sobre a natureza das doenças e as diferentes opções de tratamento, incluindo previsão de sucesso e fracasso das diferentes opções de tratamento e a disposição dos pacientes para serem educados e participar do processo de tomada de decisão de qualquer tratamento médico ou cirúrgico da RSC.

A participação do paciente no processo de tomada de decisão do plano terapêutico é um dos quatro princípios fundamentais da Medicina de Precisão

A participação do paciente no acompanhamento do tratamento médico ou cirúrgico da RSC também é considerada importante para alcançar resultados otimizados, mas precisa de mais estudos. A atual estratégia de acompanhamento dos pacientes com RSC após o início dos cuidados médicos e/ou cirúrgicos depende do sistema regional de saúde e do médico assistente e da vontade e capacidade dos pacientes de serem acompanhados regularmente.

Iniciativas recentes de saúde móvel para educar pacientes sobre RSC, sobre o uso correto de medicamentos e opções de tratamento foram implementadas em certas áreas da Europa com sucesso[4]. Embora eles permitam um acompanhamento mais proativo dos pacientes com monitoramento remoto dos sintomas pelos médicos[4, 5], o impacto da saúde eletrônica nos resultados da RSC ainda precisa ser definido e comprovado.

9.1.2 O que é importante para os pacientes em tratamento sinusal?

Embora haja uma conscientização crescente sobre a necessidade de envolver os pacientes, tanto em seus próprios cuidados quanto no planejamento e fornecimento de estudos, existem muito poucos trabalhos que se propõem a avaliar quais questões são mais importantes para os pacientes com rinossinusite e quais devem ser abordados durante uma consulta. Um estudo anterior na rinite alérgica demonstrou que cerca de metade dos pacientes não têm qualquer opinião específica sobre qualquer tratamento recomendado, mas lembrar que a outra metade têm opinião formada e que ser idealmente abordada[6].

Vennik et al.[7] realizaram entrevistas estruturadas com 25 pacientes com RSC e utilizaram análises temáticas para identificar áreas chave de relevância;

- Reconhecer o impacto da doença (severidade dos sintomas e o impacto nas atividades profissionais e sociais);
- Buscar solução com tratamento (autogerenciamento, incluindo mudanças na dieta e terapias complementares e opções de tratamento médico, incluindo como usar tratamentos clínicos, preocupações com possíveis efeitos colaterais);
- Intervenção cirúrgica (papel da cirurgia, incluindo conselhos sobre o momento ideal para a intervenção, os objetivos da cirurgia e seus resultados esperados).

Os pacientes deste estudo também expressaram preocupações em relação a algumas de suas experiências com diferentes interações na área da saúde, destacando que alguns médicos não reconhecem o impacto que a doença sinusal pode ter no paciente, uma falha em adotar uma abordagem holística da doença das vias aéreas superiores e inferiores, tempo inadequado para responder totalmente às perguntas e longos intervalos entre as revisões. Alanin et al.[8] realizaram uma análise qualitativa das postagens dos pacientes feitas no Samter's Society Support Group, com a permissão dos membros. Este é um grupo fechado formado pela Samter's Society e por um grupo de defesa de pacientes com AERD. Temas semelhantes foram identificados, incluindo o impacto da doença e o isolamento que pode surgir de uma condição que pode ser mal compreendida pelos amigos e familiares. Os pacientes desejam explorar modificações na dieta que possam ajudar, bem como descobrir mais sobre todas as diferentes opções de tratamento. No momento em que surgem vários tratamentos novos, os pacientes desejam compartilhar experiências antes de tomar decisões sobre a possibilidade de experimentar novos medicamentos, mas também expressam preocupações sobre o potencial de efeitos colaterais desconhecidos. A falta de consciência entre os médicos gera uma frustração comum. Conflitos entre diferentes profissionais de saúde envolvidos em seus cuidados foram uma preocupação significativa, com pacientes descrevendo um 'cabo de guerra' entre cirurgiões e alergologistas / pneumologistas em relação a diferentes opções, destacando a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no cenário da alta e condições das vias aéreas inferiores.

Os conflitos entre diferentes prestadores de serviços de saúde destacam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar no estabelecimento de condições das vias aéreas superiores e inferiores.

9.1.3 Adesão do paciente

Os corticosteroides intranasais (CIN) formam a primeira linha de opções de tratamento para quase todos os subgrupos de RSC. No entanto, um grande estudo populacional[9] observou que apenas um em cada cinco pacientes com RSC identificados no banco de dados administrativo havia usado um CIN no ano anterior, e o uso médio foi de 2,4 frascos em um ano (na dose recomendada que um deve durar de 4 a 8 semanas). Há, portanto, evidências claras de falha no uso do CIN e subdosagem naqueles que o fazem. Isso pode refletir a falta de receita médica, a falta de educação do paciente em relação à necessidade de uso contínuo e as preocupações com relação aos custos ou possíveis efeitos colaterais.

Guo et al.[10] constataram que a adesão pós-operatória ao tratamento clínico em pacientes submetidos à cirurgia endoscópica sinusal foi ruim nos pacientes submetidos à primeira cirurgia, com apenas 42,3% seguindo o esquema de tratamento recomendado, mas foi maior nos pacientes submetidos a múltiplas revisões, em 88,9%. Yoo et al.[11] também consideraram a conformidade com a irrigação pós-operatória melhor naquelas em revisão, mas destacaram que as barreiras linguísticas podem contribuir para a não conformidade.

Para melhorar a conformidade, é importante manter o objetivo do uso contínuo ou de qualquer tratamento de manutenção para controlar os sintomas e reduzir a necessidade de intervenções recorrentes.

Informações sobre segurança do tratamento e instruções de uso devem ser fornecidas em todos os idiomas necessários. Iniciativas recentes em "e-health" tentam educar melhor os pacientes sobre qualquer condição crônica, levando, esperançosamente, a uma melhor adesão e resultados[12]. Pode-se especular que um paciente com informação adequada sobre a doença, sobre o uso correto de medicamentos, sobre as opções e alternativas de tratamento e os resultados esperados do tratamento possam ter melhores resultados que o paciente não informado[13]. Pode-se esperar que pacientes conscientes e lembrados da falta de controle da RSC apesar do tratamento clínico e / ou cirúrgico sejam mais aderentes à terapia e evitem mais gatilhos externos, como fumaça de cigarro e / ou gatilhos ocupacionais da RSC. Demonstrou-se que os lembretes que utilizam plataformas digitais são benéficos para melhorar a conformidade, pelo menos a curto prazo[14].

Iniciativas recentes em e-health tentam educar melhor os pacientes sobre qualquer condição crônica, levando a melhores resultados e conformidade

Demonstrou-se que o envolvimento ativo dos pacientes em seus próprios cuidados e a facilitação do auto-manejo usando planos de ação escritos melhoram a adesão e a satisfação do paciente no tratamento da asma[15], além de reduzir as exacerbações agudas[16] e melhorar o controle dos sintomas e a qualidade de vida[17]. Um plano de ação da RSC foi desenvolvido por Nayan et al.[18], que incorpora gatilhos para alertar o paciente sobre quando intensificar o tratamento ou procurar atendimento médico.

9.1.4 Administração de expectativas (ver também 9.3.3.)

Embora seja provável que os médicos entendam a natureza crônica da doença sinusal em muitos pacientes e a necessidade de tratamento contínuo, é essencial compartilhar isso com o paciente desde o início. O objetivo do tratamento é alcançar o controle adequado dos sintomas com a menor necessidade de intervenção possível; para muitos, isso envolverá o uso contínuo de tratamentos intranasais e, em alguns, a necessidade repetida de tratamentos sistêmicos ou intervenções cirúrgicas. Alguns pacientes permanecerão controlados de maneira inadequada, apesar de receber o melhor atendimento atual baseado em evidências. A cura, com uma ausência de sintomas no cenário em que não há uso contínuo de medicamentos, é incomum, com exceção da doença sinusal localizada onde houve uma causa curável, como uma fonte odontogênica.

Grupos de defesa de pacientes e recursos online podem ser valiosos para os pacientes e complementar as informações recebi-

das durante as consultas presenciais. Compartilhar experiências pessoais com outros pacientes pode ajudar a reduzir a frustração com limitações nos procedimentos atuais e também ajudar os pacientes a navegar por sistemas de saúde complexos.
Os pacientes geralmente procuram uma variedade de fontes de informação.
A sinalização de recursos úteis e confiáveis, como o site da EUFOREA, com vídeos e avisos escritos para os pacientes, garantirá que eles recebam informações corretas (www.euforea.eu/patientplatform).

9.2 O que significa o EPOS 2020 para os pacientes?

A seção a seguir foi escrita pelos pacientes envolvidos no desenvolvimento das diretrizes do EPOS2020 para ajudar a explicar o que as diretrizes significam para os pacientes.

P. O que o EPOS representa?
R. *O EPOS representa o Position Paper Europeo sobre Rinossinusite, cobrindo o diagnóstico e tratamento de rinossinusite aguda e crônica na atenção primária e secundária.*

P. Quais são as diretrizes do EPOS2020?
R. *As diretrizes são um resumo das informações mais atualizadas sobre o manejo e tratamento da rinossinusite e polipose nasal.*
As primeiras diretrizes do EPOS foram desenvolvidas em 2005 e posteriormente foram atualizadas em 2007, 2012 e agora em 2020. Em essência, as diretrizes são um resumo dos conhecimentos mais recentes sobre rinossinusite e polipose nasal. Para desenvolver as diretrizes, os líderes acadêmicos e clínicos desse campo, juntamente com a ajuda de alguns pacientes, analisaram todas as informações disponíveis nessa área, desde 1960 até os dias atuais, e resumiram os elementos mais importantes. O guia representa o que todos os especialistas concordam que a prática recomendada deve ser neste momento.

P. Por que elas são necessárias?
R. *Garantir que todos os que estão de alguma forma relacionados ao tratamento ou manejo da rinossinusite e polipose nasal tenham as melhores informações disponíveis.*
O campo da medicina está mudando constantemente. O surgimento contínuo de novas pesquisas e práticas aprimoradas significa que, de tempos em tempos, é importante fazer um balanço desses desenvolvimentos e garantir que a prática clínica atual reflita o pensamento mais recente.
Esse processo ocorre em todas as áreas da medicina, de doenças cardíacas a saúde infantil e é vital garantir que todos no mundo tenham acesso às melhores informações disponíveis.

P. Qual é o objetivo das diretrizes do EPOS2020?
R. *É principalmente fornecer estratégias de manejo para rinossinusite com base em pesquisas relevantes.*
Além disso, as diretrizes do EPOS2020 esperam alcançar:

- Fornecer aos profissionais de saúde um resumo dos melhores métodos para diagnosticar e gerenciar pacientes no hospital e na comunidade em geral;
- Inspirar os pesquisadores a continuar a estudar, a rinossinusite aguda e a rinossinusite crônica;
- Apoiar o uso de definições e medidas padrão da doença;
- Esperamos reduzir o tratamento desnecessário (antibiótico);
- Incentive as pessoas a formar novas colaborações para responder a perguntas de pesquisa não atendidas.

P. Quem usará as diretrizes do EPOS2020?
R. *Muitos indivíduos e grupos, de médicos a órgãos governamentais*.
O EPOS2020 fornecerá orientação para órgãos governamentais relevantes, agências nacionais e internacionais de medicamentos [por exemplo, Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Food and the Drug Administration (FDA) nos EUA]] e sociedades científicas, particularmente com relação ao uso de terminologia, definições e classificações para ensaios clínicos. Mais importante, ele será usado pelos médicos que tratam pacientes com doença sinusal para ajudar a garantir que todos os pacientes recebam atendimento com base em evidências.

P. Quais condições ele cobre?
R. *Não apenas rinossinusite e polipose nasal, mas outras vias aéreas superiores e doenças relacionadas.*
As diretrizes do EPOS2020 aplicam-se a populações de pacientes adultos e crianças com rinossinusite aguda (RSA); resfriado viral / comum, pós-viral, bacteriano; rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsNP) e rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN). Também será relevante para pacientes com condições associadas, como rinite alérgica, asma, bronquiectasia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doenças das vias aéreas superiores e doenças raras, incluindo discinesia ciliar primária (DCP), fibrose cística, vasculite e imunologia. deficiências. O EPOS2020 também abordará pacientes com sintomas associados, como dor/pressão facial, distúrbios do sono, distúrbios do olfato e problemas odontogênicos, muitos dos quais são sintomas-chave no diagnóstico de rinossinusite.

P. Quem escreve o EPOS?
R. *Um grupo internacional de especialistas que são líderes na área de rinossinusite e pólipos nasais.*
Foram necessários aproximadamente 18 meses e cerca de 80 pessoas de mais de 20 países diferentes para revisar todas as informações mais recentes e depois escrever e publicar essas diretrizes.
Este grupo era formado por especialistas renomados, incluindo:

- Otorrinolaringologistas
- Alergistas
- Farmacêuticos
- Microbiologistas
- Clínicos Gerais
- Pediatras
- Pneumologistas
- Neurologistas

Também havia pacientes envolvidos nas diretrizes para garantir que as recomendações sempre fossem vistas da perspectiva do paciente.
O EPOS2020 também é apoiado por organizações profissionais, como a Sociedade Européia de Rinologia (ERS) e a Academia Europeia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI).

P. Isso é apenas para uso na Europa?
R. *Não, o EPOS2020 terá relevância em todo o mundo.*
Embora o EPOS tenha a palavra europeu em seu título e uma forte representação europeia entre as pessoas que o desenvolveram, ele deve ser usado além da Europa. Indivíduos de todo o mundo contribuíram para o desenvolvimento dessas diretrizes e terão relevância em todos os países fora da Europa.

P. Um profissional de saúde precisa seguir as diretrizes?
R. *A intenção é que seja uma diretriz que representa as melhores práticas, mas é apenas um aspecto que informa as decisões tomadas por um profissional de saúde.*
Os sistemas de saúde em todo o mundo são todos diferentes e os profissionais de saúde dentro deles basearão suas decisões em como tratar um paciente em muitos fatores. O EPOS2020 fornece orientação sobre as informações mais recentes que um profissional de saúde pode usar para informar as decisões que tomam, mas não é obrigado a segui-las.

P. Onde os pacientes podem obter mais informações sobre alergias e doenças das vias aéreas?
R. *Informações adicionais para os pacientes podem ser encontradas em www.euforea.ue/formulário paciente-platorm*.
O Fórum Europeu de Pesquisa e Educação em doenças alérgicas e das vias aéreas (EUFOREA) é uma organização internacional sem fins lucrativos que trabalha para prevenir e reduzir a carga de doenças respiratórias crônicas (asma, rinite e rinossinusite). Informações adicionais para pacientes sobre alergias e doenças das vias aéreas podem ser encontradas em seu website em www.euforea.eu/ plataforma do paciente. O documento EPOS2020 e um resumo do paciente podem ser encontrados em https://epos2020.eu/

9.3 Prevenção de doenças

9.3.1 Prevenção de doenças primárias, secundárias e terciárias em RSC

A prevenção de doenças pode ser pensada em três dimensões principais:

- A prevenção primária visa reduzir a incidência da doença, reduzindo a exposição a fatores ou gatilhos de risco.
- A prevenção secundária visa reduzir a prevalência de doenças com a detecção precoce e o tratamento adequado, devolvendo o paciente à saúde e prevenindo a persistência da doença. Isso visa reduzir a gravidade e o impacto da doença desde o início.

Pontos chave | O que há de novo desde a EPOS 2012?

- Aspectos sobre a participação dos paciente são pela primeira vez abordados na EPOS 2020
- Relativamente poucos estudos tem sido publicados em RSC sobre essa participação.
- Iniciativas de recentes aplicativos de informação ao paciente sobre a RSC estão disponíveis, mas o impacto sobre os mesmos na evolução da RSC ainda necessitam ser definidos e comprovados.
- O envolvimento do paciente é essencial no desenvolvimento da sua assistência futura.

- A prevenção terciária visa reduzir o impacto da doença crônica em andamento e suas complicações, a fim de manter a qualidade de vida e o funcionamento normal o máximo possível.

9.3.2 Prevenção primária

A RSC é uma doença heterogênea, na qual inflamação, disfunção mucociliar e alterações na microbiota interagem com diferentes influências para causar a doença[19], a etiologia é provavelmente multifatorial e as oportunidades para impedir causas específicas variam amplamente entre os subgrupos.

9.3.2.1 Fatores ocupacionais e ambientais

A exposição a toxinas, especialmente fumaça de tabaco, ozônio e poluentes particulados do ar, como partículas de exaustão de diesel, pode exacerbar a inflamação das vias aéreas. O significado da maioria das exposições a toxinas na prevalência da RSC não é claro. Uma revisão sistemática dos fatores de risco para RSC realizada em 2015 destaca a falta de uma definição clara de RSC usada nos estudos disponíveis, a confiança no autorrelato dos níveis de exposição, a falha em abordar a qualidade confusa e quase uniforme da literatura disponível nessa área[20]. Dada a baixa qualidade, não foi possível tirar fortes conclusões sobre o papel da ocupação e da exposição ambiental. Dos 41 estudos identificados, a maioria falhou em usar uma definição robusta de RSC. Tanto Kim et al. e Alexiou et al.[21] classificaram a exposição ambiental e ocupacional e ajustaram-se ao tabagismo, encontrando maior prevalência de risco de pólipos nasais para aqueles expostos em comparação com os controles. O uso do fogão a lenha foi associado a um risco maior do que o tabaco ou a exposição ocupacional. Em um estudo subsequente, Gao et al. encontraram uma associação significativa entre fatores ocupacionais e ambientais e a RSC[22], mais especificamente a exposição a gases, vapores e fumaça se mostrou associada ao aumento do risco de RSC[23]. Hox et al. constataram que a exposição ocupacional a substâncias irritantes era um fator de risco para o desenvolvimento da doença, mas também para a recalcitrância, refletida em maiores taxas de revisão da cirurgia[24]. Alguns estudos analisaram ocupações específicas, como os agricultores de grãos[25] e os que trabalham na

indústria têxtil[26] demonstrando uma maior prevalência de RSCcPN. O acompanhamento regular dos socorristas após o ataque de 11 de setembro ao World Trade Center ofereceu uma oportunidade única de estudar prospectivamente o risco de desenvolver RSC; as taxas eram mais altas nos bombeiros envolvidos nos trabalhos de escavação e resgate do que os trabalhadores de serviços médicos de emergência. Aqueles que chegam cedo ao local, com maiores níveis de exposição a substâncias irritantes, ou aqueles com exposição prolongada, apresentam as maiores taxas de RSC, aproximando-se de 50% usando uma definição epidemiológica 10 anos após o evento[27].

Wolf não encontrou correlação entre a RSC e a qualidade do ar ao ar livre em Colônia[28], assim como não houve diferença na prevalência de RSC em áreas rurais ou urbanas da Coréia do Sul[29] nem na Holanda[30]. Por outro lado, correlações fracas foram encontradas em estudos norte-americanos[31], onde melhorias na qualidade do ar também foram associadas a uma prevalência reduzida de febre do feno e rinossinusite. Estudos mais recentes mostraram uma associação mais forte; Park et al.[32] encontraram associação linear com níveis de material particulado e RSC, embora o estudo tenha amostrado apenas pacientes com doença otorrinolaringológica conhecida e não incluísse uma população controle. Mady et al.[33] encontraram associação entre exposição a poluentes do ar e gravidade da doença em pacientes com RSC conhecida, mas novamente não incluíram um grupo controle.

Embora um nexo de causalidade não possa ser claramente estabelecido, as evidências certamente aumentam e vale a pena questionar clinicamente para incluir a exposição ambiental e ocupacional a substâncias irritantes. Não há evidências disponíveis para informar sobre níveis seguros de exposição ou medidas preventivas nas pessoas expostas. A ação global para reduzir a poluição está claramente fora do âmbito deste documento, mas deve ser priorizada[34, 35] e os efeitos do aquecimento global monitorados de perto. Garantir a conformidade com os padrões internacionais de qualidade do ar interno pode ajudar em um nível individual. Existem evidências diretas de que a fumaça do tabaco diminui a depuração mucociliar e é um potencial fator contribuinte e/ou exacerbador em indivíduos expostos com rinossinusite crônica. As evidências de tabagismo ativo e passivo que levam ao aumento do risco de RSC são muito mais fortes. A pesquisa GA2LEN de mais de 50.000 pacientes em toda a Europa descobriu que a RSC era mais comum em fumantes (OR1.7) em comparação com não fumantes[36]. Uma revisão sistemática de 2018 identificou 13 estudos avaliando o efeito da fumaça do tabaco primária, com 11 relatando um aumento da prevalência de RSC em fumantes. Houve uma associação dose-dependente encontrada em três estudos, com um aumento de 1,5% na prevalência para cada ano adicional de fumar[37]. Há evidências diretas de que a fumaça do tabaco diminui a depuração mucociliar e é um potencial fator contribuinte e/ou exacerbador em indivíduos expostos com rinossinusite crônica[38, 39]. O tabagismo passivo, com exposição, tanto na infância quanto na vida adulta, também parece ter uma associação significativa com a RSC[40-42]. A tributação agressiva dos produtos do tabaco, a embalagem simples com etiquetas de advertência e o aconselhamento repetido em todas as consultas de saúde são importantes para manter a prevalência decrescente do tabagismo.

9.3.2.2 Alergia

Foi proposto que o edema da mucosa dentro do complexo ostiomeatal (COM) na rinite alérgica pode comprometer a ventilação e até obstruir os óstios sinusais, levando à retenção e infecção do muco, no entanto, o papel causal da alergia na RSC tem sido debatido por muito tempo[43-46]. Por um lado, as taxas de testes cutâneos positivos na pele não são estatisticamente diferentes entre pacientes com RSC ou controles saudáveis, ou entre pacientes com RSC com ou sem pólipos[43], embora os pacientes com RSC tenham um número maior de sensibilidade a antígenos. Uma revisão sistemática recente avaliou 18 artigos examinando a relação entre alergia e RSCcPN, 10 artigos encontraram associação, sete não encontraram associação e um artigo mostrou uma possível associação. Dos nove artigos que examinaram a relação entre alergia e SRCsNP, quatro artigos encontraram associação em comparação com cinco artigos que não mostraram associação[47]. Em um grande estudo populacional, houve um risco significativamente aumentado de RA antes do diagnóstico subsequente de RSC (OR 2,4 para RSCsNP e 2,6 para RScPNP)[48]. Um estudo prospectivo recente de uma grande coorte, seguido do nascimento, realizou testes de alergia aos nove meses e seis anos[49]. Dos pacientes que desenvolveram RSC, três fenótipos foram identificados; rinossinusite transitória na infância, rinossinusite adulta de início precoce e rinossinusite adulta de início tardio. O grupo com início precoce da RSC apresentou taxas significativamente mais altas de alergia inalatória e asma do que outros grupos. Os sintomas de rinossinusite no início da infância foram o maior fator de risco - oferecendo uma oportunidade para rastrear crianças com sintomas de RSC e potencialmente direcionar a imunoterapia nesse grupo; aproximadamente um terço das crianças com rinossinusite na infância recebeu mais investigação ou tratamento quando adulto.

Nenhum estudo avaliou a eficácia do manejo da rinite alérgica no resultado da RSC estabelecida ou no risco de desenvolvimento subsequente da RSC, e mais pesquisas nessa área são necessárias antes que o manejo da RA possa ser recomendado como um meio de prevenção da RSC. No entanto, a detecção e o gerenciamento precoces de RA demonstraram ter um impacto positivo no desenvolvimento de doenças das vias aéreas inferiores[50, 51], e são recomendados para esse objetivo.

Embora os pacientes frequentemente atribuam sua RSC a alergias alimentares, com exceção da doença respiratória exacerbada pela aspirina, onde há um risco aumentado de RSCcNS, há apenas estudos limitados avaliando a associação entre RSC e alergias alimentares. Um estudo mostrou que a alergia ao leite pode ser um fator predisponente para a RSC[52], no entanto, no geral, as evidências são ruins[47, 53] e certamente não há evidências para apoiar dietas de exclusão para prevenir a RSC. Na DREA, o

RSCcPN geralmente se desenvolve após o início da asma, mas, novamente, não há estudos avaliando a eficácia da dessensibilização na prevenção do início do RSCcPN.

9.3.2.3 Asma

Existem fortes evidências para mostrar que a asma e a RSC, especialmente a RSCcPN, coexistem frequentemente. Vários estudos demonstraram que pacientes com asma têm maior probabilidade de apresentar RSC[44, 54-56] e o GA2LEN Survey mostrou que em todas as faixas etárias, homens e mulheres e independentemente do comportamento de fumar, a asma foi associada à RSC[55]. O estudo Greisinger Health[48] encontrou taxas mais altas de asma pré-mórbida naqueles que desenvolvem RSC em comparação com saudáveis controladas (OR 2,8 para RSCcPN e 1,7 para RSCsNP). Da mesma forma, foram relatadas taxas pré-mórbidas mais altas de bronquite, pneumonia e bronquiectasia. Novamente, uma relação causal não foi confirmada, mas postula-se que exacerbações infecciosas agudas podem modificar a suscetibilidade ao desenvolvimento de RSC.

9.3.2.4 Fatores de risco genéticos

Uma série de desordens genéticas, incluindo fibrose cística e discinesia ciliar primária, está associada a uma alta prevalência de RSC, no entanto, elas representam apenas uma proporção muito pequena de casos de RSC. Atualmente, mais de 70 genes foram geneticamente associados à RSC, resumidos por várias revisões recentes[57, 58]. Os genes associados à RSC podem ser amplamente classificados em: genes associados aos canais iônicos (por exemplo, CFTR); genes imunológicos (HLA, CD, IL); genes envolvidos na remodelação do tecido e no metabolismo do ácido araquidônico[57-59] e genes associados à FC. Até recentemente, fora da CFTR, não havia estudos de replicação validando as associações de genes com RSC e nenhum estudo demonstrando sua relevância biológica[59]. Henmyr et al. encontraram associação significativa em apenas sete genes dos 53 genes anteriores associados à RSC[60]. Um potencial gene alvo, o CDHR3, parte da família das caderinas, expressa principalmente no epitélio respiratório, possui vários polimorfismos que determinam a suscetibilidade à infecção por rinovírus e a um RSC grave, sugerindo um papel potencial do rinovírus como gatilho[61]. Tem havido crescente interesse recente no receptor de sabor amargo T2R38; polimorfismos estão associados a um risco aumentado de RSC, mas também se mostrou associado ao prognóstico, com taxas significativamente mais baixas de 'super provadores' sendo encontradas entre pacientes com RSC submetidos à cirurgia[62-65] em comparação com os níveis esperados no normal população. Certamente, os fatores de risco genéticos podem não mudar, mas a redução da exposição ambiental em populações 'em risco', a triagem de grupos de alto risco e a identificação de genes com valor prognóstico terão valor.

Os polimorfismos T2R38 do receptor do paladar amargo estão associados a um risco aumentado de RSC, mas também se mostrou associado ao prognóstico, com taxas significativamente mais baixas de 'super provadores' sendo encontradas entre pacientes com RSC submetidos à cirurgia.

9.3.2.5 Exposição microbiana

A história natural da RSC e a relação entre o desenvolvimento da RSA e a RSC foram muito pouco estudadas. Usando as definições de RSA e RSC baseadas apenas na duração, todos os episódios de RSC devem começar como RSA. No entanto, o que permite a persistência da doença ou se a RSC é uma fisiopatologia completamente diferente desde o início é pouco conhecido. Tan et al. observaram que a RSA pré-mórbida (OR 2,2 para RSCcPN, OR 3,2 para RSCsNP) e infecções agudas do trato respiratório superior (IVAS) (OR 1,3 para RSCcPN, OR 1,6 para RSCsNP) foram mais prevalentes em pacientes que desenvolvem RSC em comparação com aqueles que não o fizeram; no entanto, esses dados foram extraídos de registros eletrônicos de saúde e podem simplesmente refletir o dilema de diagnóstico acima. Um estudo acompanhou pacientes com SRA usando aspirados repetidos; aqueles que desenvolveram sintomas crônicos mostraram transições de bactérias comumente associadas à SRA (*Strep. pneumoniae*, *Moraxella*) para uma infecção mista que também envolveu anaeróbios[66]. No entanto, não há evidências que sugiram que o manejo ativo de RSA ou IVAS possa reduzir o risco de desenvolvimento subsequente de RSC. De fato, o aumento do uso de antibióticos pode causar efeitos profundos e prejudiciais no microbioma[67].

Um estudo de crianças tratadas para RSC, definido de acordo com os critérios do EPOS2012, e em remissão, comparou o uso profilático de lisado bacteriano por três meses a nenhum tratamento em um estudo de rótulo aberto e mostrou redução significativa no uso subsequente de antibióticos, obstrução nasal e alta na o grupo de tratamento em um ano[68]. No entanto, dada a falta de cegamento, são necessários mais estudos.

O equilíbrio de micróbios residentes é cada vez mais reconhecido como importante no início da RSC[69] e uma diversidade reduzida é encontrada em pacientes com RSC em comparação aos controles[70] e em pacientes com RSC após terapia antimicrobiana[71]. Dado que as evidências atuais sugerem que o microbioma se estabelece cedo na infância[67], pode haver apenas uma oportunidade limitada de influenciar isso mais tarde na vida.

Ao contrário de muitas doenças crônicas, existem poucos dados sugerindo um risco aumentado de RSC naqueles com status socioeconômico ruim, que podem estar ligados à exposição microbiana e a taxas mais altas de exposição ao tabaco. De fato, um estudo da RSC em crianças sugere que, quando comparadas aos controles, as crianças com RSC eram mais propensas a serem brancas e com planos de saúde privados[72], mas isso pode simplesmente refletir a iniquidade do acesso aos cuidados de saúde.

9.3.2.6 DRGE

A relação entre doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e doenças das vias aéreas superiores e inferiores foi debatida no passado[73]. No entanto, Wong et al. descrevem um possível reflexo neural vagal existente entre o esôfago e os seios paranasais[74].

A relação causal entre a DRGE e RSC ainda tem de ser firmemente estabelecida, mas DRGE faz parecer ser um factor de risco para o desenvolvimento[75]. Poucos estudos avaliam especificamente se o tratamento do refluxo tem impacto no desenvolvimento da RSC ou na gravidade dos sintomas, e há evidências atuais insuficientes para considerar a terapia anti-refluxo para a RSC refratária em adultos[76]. Estudos epidemiológicos recentes usando registros eletrônicos de saúde e revisões sistemáticas relatam que a DRGE e a RSC frequentemente coexistem.

9.3.3 Prevenção secundária

A prevenção secundária da RSC preocupa-se em detectar uma doença em seus estágios iniciais, intervindo para alcançar o controle de doenças e sintomas e prevenindo exacerbações futuras. Implicitamente, a prevenção secundária ocorre quando a prevenção primária falha. O diagnóstico precoce e a seleção do tratamento ideal são fundamentais para a prevenção secundária. Dados recentes sugerem que ainda existe uma grande parcela da população com RSC que não está recebendo tratamento; como acima, estima-se a partir de estudos populacionais que a RSC afeta aproximadamente 5 a 15% da população em geral na Europa e nos EUA, em contraste com a prevalência de 2-4% da RSC diagnosticada pelo médico[77, 78]. Não está claro se os pacientes são incapazes de acessar os cuidados ou efetivamente autogerenciar os sintomas da RSC.

9.3.3.1 Estabelecimento precoce do diagnóstico

Diretrizes de última geração, como o EPOS[78], fornecem aos clínicos algoritmos de diagnóstico e diagnóstico baseados em evidências para RSC com base na duração e gravidade dos sintomas. Entretanto, é provável que apenas uma definição baseada em sintomas superestime a doença[79] e, atualmente, achados em endoscopia ou imagem radiológica são necessários para apoiar o diagnóstico. É provável que os critérios de diagnóstico sejam melhor definidos à medida que os biomarcadores da doença são identificados. O programa finlandês de alergia[50] mostrou a eficácia do rastreamento de doenças inflamatórias das vias aéreas. No entanto, com as atuais restrições financeiras na área da saúde, é improvável que tais esquemas se espalhem. No entanto, a triagem baseada em sintomas de pacientes com alto risco de RSC secundária, como aqueles com vasculites sistêmicas ou aqueles com doença das vias aéreas eosinofílicas e doença respiratória agravada por aspirina (DREA), provavelmente é benéfica.

9.3.3.2 Seleção do tratamento ideal (consulte também o capítulo 6)

Atualmente, a RSC é amplamente categorizada em dois subgrupos: RSC com e sem pólipos nasais. No entanto, fenótipos clínicos não proveem uma visão completa dos mecanismos celulares e moleculares fisiopatológicos subjacentes de RSC[80] e uma maior diferenciação ou "endotipagem" irá prever melhor o curso natural provável da doença e o prognóstico em termos de recorrência após a cirurgia e risco de asma comórbida, mas também em resposta a diferentes tratamentos, incluindo corticosteroides tópicos intranasais, intervenções cirúrgicas e agentes biológicos. A esse respeito, novos tratamentos biológicos podem ser dados a pacientes apresentam forma recalcitrante da doença, com base em seus biomarcadores, antes de serem submetidos a ciclos ineficazes de tratamento com corticosteroides e cirurgia.

Tradicionalmente, as diretrizes tentam conduzir todos os pacientes pelo mesmo caminho; na realidade, é provável que sejam necessárias várias vias interconectadas para facilitar a medicina de precisão.

9.3.3.3 Otimizando o resultado da intervenção cirúrgica (consulte o capítulo 6.2)

A cirurgia pode ser otimizada de acordo com dois domínios principais;

9.3.3.3.1 Momento da cirurgia

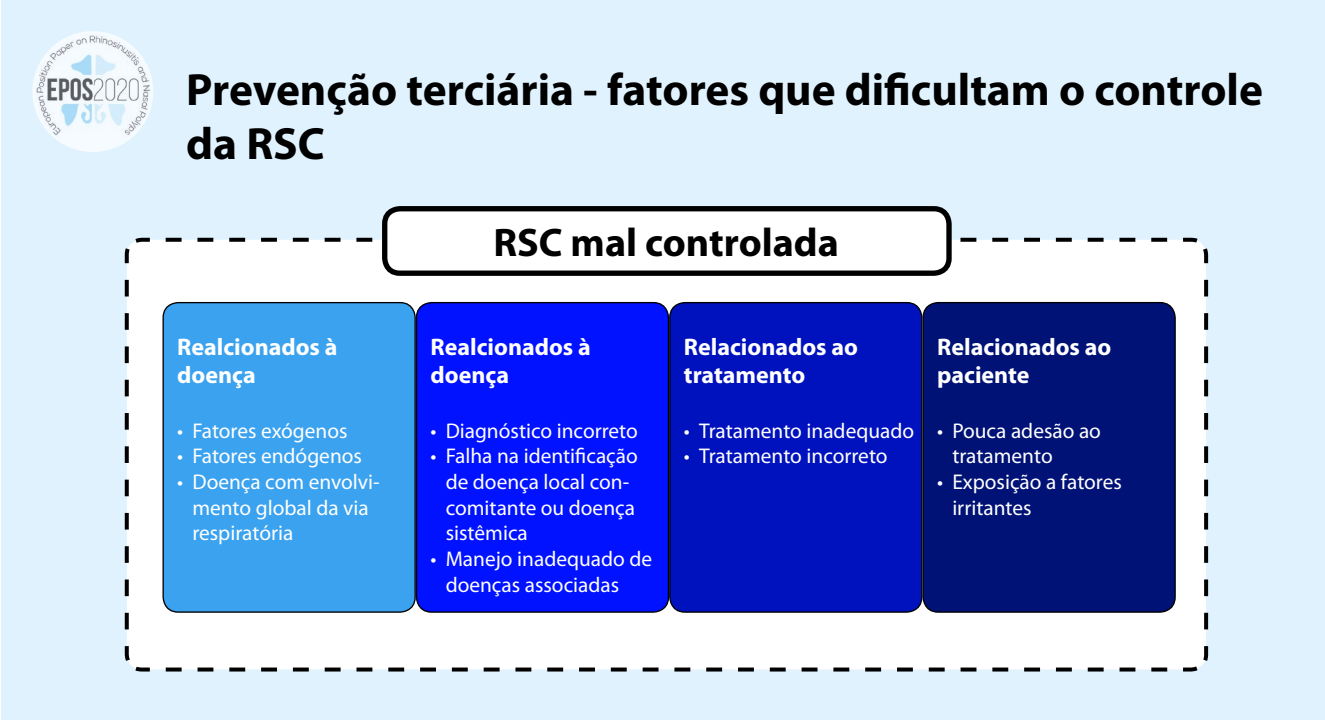
Uma vez feito o diagnóstico de RSC, o EPOS defende o tratamento cirúrgico quando o tratamento médico ideal não melhora os sintomas após 12 semanas[78]. As evidências atuais falham em mostrar benefícios claros da cirurgia sobre o tratamento clínico na primeira apresentação, apoiando um papel no tratamento médico primário[81, 82]. No entanto, após falha na terapia clínica, os pacientes que optaram por continuar obtiveram resultados piores do que aqueles que escolheram a cirurgia[83]. Além disso, a cirurgia tardia no cenário de RSC persistente após falha na terapia clínica mostrou-se associada a maior necessidade de utilização contínua dos cuidados de saúde no pós-operatório[84, 85] a intervenção cirúrgica após um teste de terapia médica também pode proporcionar melhores resultados sintomáticos sustentados por até cinco anos[84].

Atualmente, as indicações adequadas para a CENS estão mal definidas e a falta de indicações cirúrgicas claras para CENS provavelmente contribui para a grande variação geográfica nas taxas cirúrgicas. Um estudo recente de Rudmik et al. afirma claramente que a CENS só pode ser indicada após a falha do tratamento médico com pacientes que ainda apresentam sintomas significativos (SNOT-22 ≥20) e pelo menos algumas anormalidades na tomografia computadorizada[86]. As pontuações dos resultados pré e pós-operatórios, como o SNOT-22, podem ser usadas para prever benefícios da cirurgia e identificar falhas precoces[84, 87]. A seleção aprimorada de pacientes com indicação cirúrgica provavelmente melhora os resultados e reduz o risco de danos.

9.3.3.3.2 Extensão da cirurgia

Há pouca evidência comparativa para direcionar os cirurgiões sobre se uma abordagem conservadora, agressiva ou sob medida para cirurgia sinusal deve ser adotada[88]. Dados da auditoria britânica de cirurgia sinusal não encontraram benefício de cirurgia sinusal adicional sobre polipectomia simples em termos de benefício sintomático e apenas um pequeno benefício em termos de taxas de revisão[89]. No entanto, a cirurgia sinusal adicional realizada na maioria dos casos foi muito conservadora e menos de

Figura 9.3.1. Prevenção terciária em RSC mal controlada.



2% da coorte cirúrgica apresentou frontoetmoidectomia completa e esfenoidotomia. A eficácia dos corticosteroides intranasais mostrou-se aumentada no estado pós-operatório, sugerindo um melhor acesso à terapia tópica é um aspecto importante dos benefícios da cirurgia[90]. Além disso, demonstrou-se que a RSC eosinofílica não está associada à oclusão ostiomeatal[91] e, portanto, é improvável que medidas simples para lidar com o COM sejam eficazes. Existem evidências para apoiar uma abordagem mais extensa, particularmente na doença eosinofílica ou na RSC wNP[92, 93].

9.3.3.4 Minimizando os riscos do tratamento

Como regra geral, qualquer tratamento deve ter benefícios que sempre superem os riscos. Ao considerar intervenções clínicas e cirúrgicas, devemos considerar o risco de danos ao paciente. Cursos curtos de corticosteroides orais são amplamente utilizados e podem resultar em insônia, humor e distúrbios gastrointestinais[94]. Há uma escassez de dados sobre o limiar de dose que pode expor os pacientes a complicações importantes, como necrose avascular e osteoporose, e cursos repetidos devem ser usados criteriosamente[95]. Por outro lado, os corticosteroides tópicos são seguros e os efeitos adversos são menores. Uma recente revisão da Cochrane não encontrou diferença nos efeitos colaterais relatados entre corticosteroides tópicos e placebo[96], exceto pelo aumento relatos de epistaxe. Além disso, parece não haver impacto clinicamente relevante na pressão ocular, glaucoma, opacidade da lente ou formação de catarata[97].

O uso de ciclos prolongados de antibióticos anti-inflamatórios precisa ser balanceado com os possíveis distúrbios gastrointestinais e graves efeitos adversos da rabdomiólise e QT prolongado[98], efeitos na resistência bacteriana e consequências ainda desconhecidas no microbioma sinusal. Um estudo em pacientes com RSC que receberam antibióticos macrolídeos encontrou um aumento de curto prazo no risco de infarto do miocárdio, destacando a necessidade de avaliar os fatores de risco cardíacos antes do uso[99]. Em comparação com a terapia médica, há mais dados relatando a taxa de complicações cirúrgicas. A Auditoria Nacional Sinonasal relatou uma taxa total de eventos adversos de 6,6%, a maioria relacionada a sangramentos menores. Essa taxa de complicações maiores do Reino Unido (0,4%) se compara à taxa de 1,1% relatada em uma metanálise de 10 anos anteriores de 4691 pacientes submetidos à CENS nos EUA[100-102]. Existem evidências conflitantes sobre se o uso da orientação por imagem pode atenuar o risco de complicações[103, 104].

9.3.4 Prevenção terciária

A prevenção terciária visa minimizar o impacto de um processo contínuo de doença ou lesão que tenha efeitos duradouros. Isso é obtido ajudando as pessoas a gerenciar problemas de saúde e lesões de longo prazo, geralmente complexos (por exemplo, rinossinusite crônica), a fim de melhorar ao máximo sua capacidade de funcionar, a qualidade de vida e a expectativa de vida. A doença continuada das vias aéreas superiores, mal controlada, pode resultar de fatores relacionados à doença, tratamento inadequado, adesão deficiente ou falhas na via de diagnóstico para identificar a RSC secundária, ou talvez a RSC diagnosticada incorretamente em primeiro lugar[105] (Figura 9.3.1). Um estudo recente verificou que pelo menos 40% dos pacientes com RSC seriam

considerados como tendo doença não controlada dentro de 3-5 anos após a cirurgia endoscópica do seio[106]. Em pacientes com mau controle da doença, deve ser realizada uma revisão cuidadosa do tratamento, técnica e conformidade com a medicação em andamento. O crescimento dos aplicativos digitais de assistência médica e do paciente pode incentivar o autogerenciamento e aumentar a conformidade. As evidências do impacto da exposição contínua ao tabaco nos resultados da qualidade de vida do tratamento com RSC são conflitantes[107, 108], mas taxas mais altas de cirurgia de revisão são observadas em fumantes[109], e a cessação deve, portanto, ser incentivada. O manejo de indivíduos com RSC recalcitrante baseia-se no entendimento de que essa é uma condição crônica e que a "cura", alcançada em infecções bacterianas agudas como amigdalite, não pode e não deve ser esperada. Cuidadores e pessoal de saúde aliado compartilham a tarefa de educar o paciente para entender a natureza crônica e contínua do distúrbio e ajustar suas expectativas de acordo.

O crescimento dos aplicativos digitais de assistência médica e do paciente pode incentivar o autogerenciamento e aumentar a conformidade.

O diagnóstico deve ser confirmado, principalmente quando a dor facial é o principal sintoma em andamento, e as doenças sistêmicas devem ser consideradas e excluídas quando indicado. Condições como granulomatose com poliangeite (Wegener) ou granulomatose eosinofílica com poliangeite (Churg-Strauss) podem apresentar doença sinonasal e a natureza sistêmica da doença pode não ser aparente nos estágios iniciais (seção 9.7). A deficiência imunológica subjacente deve ser considerada, particularmente nos casos em que há história concomitante de vias aéreas inferiores, infecções otológicas ou na pele (seção 9.2). Até 10% dos pacientes com RSC refratária apresentaram imunodeficiência variável comum (CVID), 20% apresentaram diminuição de IgG, IgA ou IgM e 11-67% apresentaram resposta funcional inadequada à vacina pneumocócica[110-112], embora todos estudos tenham sido realizados em instituições terciárias, portanto, é provável que exista um viés de seleção significativo.

Níveis mais altos de ansiedade e depressão são encontrados em pacientes com RSC, embora muitas vezes não sejam diagnosticados[113, 114]. Não está claro se esse é um relacionamento causador; no entanto, parece provável que a depressão coexistente resulte em taxas mais altas de notificação de sintomas e amplifique a gravidade dos sintomas, particularmente na RSCsPN[115]. Pacientes com depressão coexistente relatam pior qualidade de vida relacionada à saúde, relacionada à saúde, antes e após o tratamento da RSC[116]. Embora o tratamento para a RSC tenha demonstrado reduzir os escores de depressão, não há evidências sobre se o tratamento da depressão pode resultar em melhoria da QV relacionada à RSC.

Nayan et al.[117] realizaram uma revisão sistemática de modificações na dieta que podem ter o potencial de reduzir a inflamação na RSC recalcitrante. Eles não identificaram nenhum estudo fora daqueles realizados na população DREA (revisado no capítulo 6.1.12.4). Nas IVAS, os probióticos são melhores que o placebo na redução do número de participantes com episódios de IVAS aguda, na duração média de um episódio de IVAS aguda, no uso de antibióticos e na ausência escolar relacionada ao frio. Isso indica que os probióticos podem ser mais benéficos que o placebo na prevenção de IVAS agudas. No entanto, a qualidade da evidência foi baixa (consulte o capítulo 4.4.2.11). Extrapolando de outras condições inflamatórias crônicas, há um benefício potencial no uso de probióticos e dietas que promovem uma microbiota intestinal saudável, mas seu papel na RSC ainda não foi estabelecido.

Pontos chave | O que há de novo desde a EPOS 2012?

- Os níveis de prevenção podem ser primário, secundário e terciário
- Fatores ocupacionais e ambientais estão aumentado de forma importante no nível de prevenção primária e os efeitos do aquecimento global estão sendo monitorados cuidadosamente.
- Comorbidades como alergia, asma e DRGE devem ser consideradas
- Fatores genéticos e microbiológicos vão provavelmente ter grande importância.
- Diagnóstico precoce e seleção do melhor tratamento é essencial para a prevenção secundária.
- Otimizar o tratamento clínico, considerando o tempo e a extensão da cirurgia podem melhorar o resultado.
- Na prevenção terciária, deve-se realizar uma revisão cuidadosa do tratamento corrente, técnica e adesão aos medicamentos.
- O crescimento das formas de assistência digital e de apps para os pacientes podem encorajar o auto-manejo e aumentar a adesão.

9.3.2 Prevenção de asma

Existe extensa literatura relativa à prevenção primária da asma em relação à prevenção de alérgenos, manipulação da dieta e imunoterapia; está além do escopo deste documento revisá-las aqui.

Há um pequeno número de estudos usando grandes conjuntos de dados que sugerem que a cirurgia endoscópica do seio para RSC reduz a incidência anual de novos diagnósticos de asma[84, 118]. Em uma coorte livre de asma no momento da inscrição, a incidência de asma no pré-operatório foi de 4,5% em pacientes com rinite alérgica (AR) e de 4,2% em pacientes sem AR, mas caiu para 0,4% após a ESS. Os pacientes que foram submetidos a cirurgia mais tardiamente apresentaram taxas mais altas de asma do que aqueles que foram submetidos a cirurgia mais precocemente; os pacientes submetidos à cirurgia dentro de dois anos do diagnóstico de RSC apresentaram uma prevalência de asma de 9% em comparação com 22% nos pacientes submetidos à cirurgia

4-5 anos após o diagnóstico. Existe o risco de confusão e são necessários mais estudos para determinar se isso é uma verdadeira consequência da cirurgia sinusal e para avaliar se uma terapia médica bem-sucedida tem o mesmo efeito.

Pontos chave | O que há de novo desde a EPOS 2012?

- Aqueles pacientes que fazem cirurgia mais tarde podem desenvolver taxas de asma mais altas do que aqueles que se submetem à cirurgia em um momento anterior.

9.3.3 Prevenção de recorrência

Os pacientes devem ser encorajados a continuar a usar corticosteroides intranasal após a cirurgia, pois o uso continuado demonstrou melhorar os escores endoscópicos pós-operatórios em todos os pacientes com RSC[119] e, naqueles com RSCcPN, reduzir o risco de recorrência[120]. A adesão aos medicamentos pós-operatórios prescritos caiu para apenas 42% aos 12 meses após a cirurgia em um estudo, apesar das estratégias regulares de contato telefônico[121] para melhorar isso, como a utilização da tecnologia digital, provavelmente será importante no futuro. Como a eosinofilia da mucosa demonstrou estar altamente correlacionada com o risco de recorrência do pólipo, mais do que o fenótipo básico da RSCcPN, no futuro, isso pode fornecer um melhor indicador para a necessidade do uso prolongado do CIN[122]. Pacientes submetidos a uma exacerbação de pólipo único após a cirurgia, mas foram bem controlados, constatou-se uma adesão significativamente menor aos medicamentos pós-operatórios em comparação com aqueles sem recorrência[10], sugerindo que a educação do paciente quanto à necessidade de terapia em andamento é importante e pode evitar recorrência em alguns pacientes. Em contrapartida, os pacientes com recorrência em curso apresentaram níveis significativamente mais altos de eosinofilia e apresentaram recorrência apesar da boa adesão aos cuidados pós-operatórios, sugerindo que estratégias diferentes podem ser necessárias para alcançar o controle da doença nesse grupo.

Demonstrou-se que o uso continuado de corticosteroides intranasais após a cirurgia melhora os escores endoscópicos pós-operatórios em todos os pacientes com RSC e, naqueles com RSCcPN, reduz o risco de recorrência.

A ducha salina tem melhorado os sintomas após a cirurgia[123, 124] e podem reduzir a necessidade de desbridamento cavidade nasal. O valor do desbridamento pós-operatório permanece controverso; embora revisões sistemáticas tenham mostrado benefício em termos de escores iniciais de sintomas e aparências endoscópicas[125], não há impacto significativo nos resultados a longo prazo, e os estudos atuais não compararam apenas a irrigação com soro fisiológico de alto volume. O uso rotineiro de antibióticos em todos os pacientes após a CENS não é apoiado pela literatura e o aumento da resistência bacteriana deve ser considerado, mas pode ser utilizado em casos selecionados[125].

Há um número crescente de *stents* farmacológicos e curativos tópicos que podem promover a cura precoce e a restauração da função mucociliar. Uma revisão sistemática recente estudou dispositivos intranasais bioabsorvíveis para corticosteroides e demonstrou melhores resultados objetivos e subjetivos após a cirurgia nasossinusal[126]; embora seu papel na prevenção da recorrência não tenha sido avaliado, a prevenção de aderências e estenose pode potencialmente reduzir o risco de revisão e, portanto, merece um estudo mais aprofundado. Atualmente, os custos podem restringir o uso generalizado, embora a relação custo-benefício possa ser aprimorada pela redução do desbridamento pós-operatório.

Um pequeno número de estudos verificou que a exposição ocupacional contínua a fatores irritantes pode aumentar o risco de recorrência[24, 127]. Quaisquer fatores que se pensa estarem envolvidos na etiologia subjacente da RSC em cada paciente devem ser abordados sempre que possível para reduzir o risco de recorrência.

9.3 Prevenção da insatisfação do paciente após o tratamento de RSC

Em contraste, ao grande número de estudos que avaliam mudanças na HRQOL após o tratamento, poucos estudos avaliaram a satisfação do paciente com os resultados do tratamento e somente após intervenções cirúrgicas.

Um estudo de 2003 encontrou altos níveis de satisfação geral após cirurgia sinusal, com 72% dos pacientes muito satisfeitos. Verificou-se que menor nível de escolaridade e maior gravidade da doença estão associados a menores taxas de satisfação[128].

A auditoria prospectiva britânica da cirurgia sinusal solicitou aos pacientes que classificassem a mudança nos sintomas gerais após a cirurgia e verificaram que isso estava fortemente associado a alterações nos escores do SNOT-22[100]. Setenta e sete por cento dos pacientes classificaram os resultados da cirurgia como bons ou excelentes. Oitenta e quatro por cento dos pacientes relataram informações fornecidas sobre sua operação como boas ou excelentes, enquanto apenas 58% classificou as informações sobre o tratamento pós-operatório como boas ou excelentes.

Mattos et al.[129] se propuseram a avaliar a associação entre melhora nos sintomas do paciente e atendimento das expectativas pré-operatórias com satisfação pós-operatória. Os pacientes foram solicitados a identificar se a melhora pós-operatória em sintomas específicos era importante; 92% responderam que a melhora da obstrução nasal, 77% precisam assoar o nariz e 72% do olfato são muito importantes. Oitenta e dois por cento dos pacientes ficaram satisfeitos após a cirurgia; na regressão logística multivariada, isso foi associado à melhora dos sintomas mais importantes para os pacientes e ao aumento das expectativas pré-operatórias. Obter uma melhoramaior que a diferença mímima importante (DMI) não foi um preditor de satisfação; 86% dos pacientes que não alcançaram DMI ainda estavam satisfeitos com o resultado da cirurgia e 87% recomendariam cirurgia sinusal a outros. Em estudo semelhante, Phillips et al.[130] estudaram pacientes que relataram melhora geral nos sintomas da RSC, ape-

sar de não conseguirem alterar os escores do SNOT22 maiores que o DMI; eles observaram que uma melhora significativa no subdomínio nasal resiltava em pacientes que relataram melhora geral, mas nenhum outro subdomínio foi associado à melhora geral. Embora os dados sejam limitados, parece que o aconselhamento pré-tratamento para garantir que o paciente tenha expectativas realistas dos resultados do tratamento, tanto em relação à melhoria geral quanto à melhoria dos sintomas considerados mais importantes para o paciente, além de otimizar os resultados com O respeito aos sintomas nasais é importante para evitar um paciente insatisfeito. O fornecimento de informações sobre os riscos e benefícios prováveis do tratamento e a necessidade de cuidados contínuos pode precisar ser adaptado ao nível educacional do paciente.

9.4 Predição

9.4.1 Previsão do curso natural da doença

Não há estudos avaliando a história natural da RSC não tratada. O fato de a prevalência da doença ter um pico entre as idades de 45 a 54 anos e depois declinar sugere que a remissão ocorre com a idade mais avançada[54].

De Corso et al.[131] acompanharam prospectivamente pacientes com RSCs com endoscopia e avaliaram o risco de desenvolver pólipos nasais. Pacientes com inflamação eosinofílica demonstrada na citologia nasal tiveram uma probabilidade significativamente maior de desenvolver pólipos, em comparação com aqueles com inflamação neutrofílica e controles com rinite vasomotora.

Pontos chave | O que há de novo desde a EPOS 2012?

- Há necessidade urgente em pesquisa com foco na história natural da doença, para a RSC

9.4.2 Previsão de 'sucesso' ou melhora sintomática

Existem poucos estudos que preveem o sucesso da terapia médica - as taxas de resposta para opções de tratamento individuais são discutidas no capítulo 6. Uma metanálise[132] avaliou fatores que predizem o sucesso de macrólidos de baixa dose; pacientes com RSCsNP obtiveram melhoras significativas nos escores de sintomas, ciclos mais longos (24 semanas em comparação às oito e 12 semanas) e meia dose (em comparação com doses muito baixas) também foram mais eficazes. A IgE não foi avaliada, mas um estudo randomizado verificou que pacientes com IgE normal obtiveram maiores benefícios nos escores de sintomas do que pacientes com IgE elevada[133]. Quando utilizados no pós-operatório, os respondentes apresentaram níveis mais baixos de eosinófilos no tecido e no soro[134]. Ebbens et al.[135] mostraram que pacientes com RSC com níveis mais altos de eosinófilos da mucosa são menos propensos a apresentar de doença sinonasal recorrente no pós-operatório quando tratados no pós-operatório com corticosteroides nasais do que pacientes com níveis menores de eosinófilos.

Ao prever os resultados após a cirurgia sinusal com relação à melhora nos escores de sintomas medidos com PROMs, vários estudos mostraram que o escore pré-operatório é o melhor preditor de resultados[136, 137]. Pacientes com escores SNOT-22 pré-operatórios menores que 20 falharam em obter melhorias médias maiores que o DMI, núcleos> 30 têm 70-75% de chance de alcançar melhorias maiores que o DMI. Os pacientes atingem, em média, uma redução de 45 a 50% nos escores do SNOT-22[138, 139]. Ao prever os resultados após a cirurgia sinusal, vários estudos mostraram que o escore de sintomas pré-operatório é o melhor preditor de resultados.

Smith et al.[140] avaliaram prospectivamente 119 adultos com RSC para determinar outros fatores pré-operatórios que previam melhora na endoscopia e qualidade de vida. Fumantes e pacientes com depressão e DREA tiveram menos benefício em ambos os aspectos, mas ainda relataram melhorias em ambos os domínios. Em um estudo separado, ele também demonstrou que pacientes submetidos à cirurgia primária tinham maior probabilidade de obter melhorias significativas na HRQOL do que pacientes submetidos a um procedimento de revisão[141]. Renda mais alta e melhor status socioeconômico estão associados a maiores melhorias na qualidade de vida[142, 143]. Não está claro se isso reflete o acesso diferenciado aos cuidados.

Em relação aos resultados olfativos, Bogdanov et al.[144] demonstraram que para pacientes com perda olfativa, a resposta na função olfativa aos corticosteroides orais previa o resultado da cirurgia; melhorias após corticosteroides orais e cirurgia foram significativamente correlacionadas e nenhum paciente que respondeu à cirurgia, não respondeu ao corticoesteroide oral. Este seria um teste útil para evitar a insatisfação do paciente após a cirurgia, se a hiposmia fosse o principal fator a buscar intervenção.

Pontos chave | O que há de novo desde a EPOS 2012?

- Para predizer o resultado pós cirúrgico, vários estudos mostraram que escores de sintomas como o SNOT22 são as melhores ferramentas
- .As cirurgias primárias apresentam melhores resultados que as revisões
- Quando a perda de olfato é o sintoma mais importante, a resposta aos corticosteroides orais podem predizer a evolução pós-cirúrgica.

9.4.3 Predição de doença recorrente

Há uma escassez de estudos que avaliam a taxa de sucesso ou taxa de recidiva após tratamento clínico apropriada da RSC. Young et al. prospectivamente, 80 pacientes receberam tratamento com corticosteroides sistêmicos e antibióticos, além de sprays tópicos de corticosteroides e irrigação com solução salina[145]. 53%

Figura 9.5.1. Abordagens históricas aos cuidados médicas.

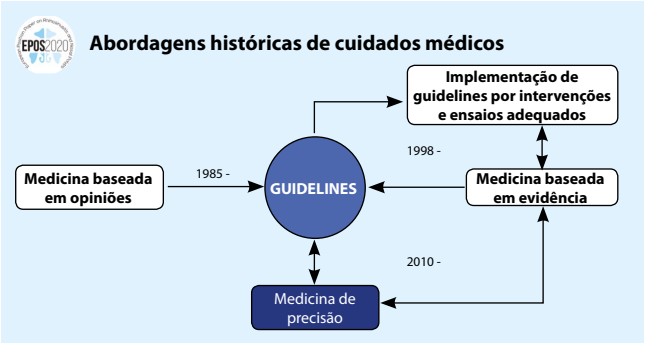
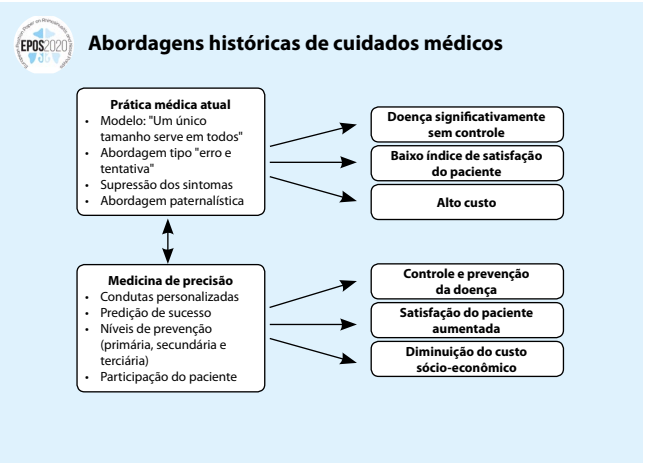


Figura 9.5.2. Prática médica atual versus medicina de precisão.



não tiveram sucesso com o tratamento clínico e foram submetidos a cirurgia. Idade relativamente mais jovem, sexo masculino, etnia europeia, presença de asma e endoscopia positiva, bem como achados de TC foram fatores preditores de necessidade de cirurgia. A presença de pólipos não foi fator preditivo de falha do tratamento clínica.

Vários estudos de longo prazo relataram as taxas de cirurgia de revisão. Hopkins et al. relataram resultados a longo prazo de um estudo de coorte multi-institucional, com 1459 pacientes completando cinco anos de acompanhamento. 19,1% dos pacientes foram submetidos a cirurgia de revisão (21% do RSCcPN, 16% do RSCsPN). Verificou-se que os pacientes submetidos à cirurgia adicional do seio apresentavam taxas de revisão mais baixas do que aqueles submetidos à polipectomia simples para a RSCcPN. As melhorias nas pontuações do SNOT-22 foram mantidas durante um período de cinco anos[146].

Smith et al.[147] acompanharam prospectivamente 59 pacientes adultos submetidos a cirurgia endoscópica do seio, durante um período de 10 anos de acompanhamento; 17% dos pacientes (25% do RSCcPN, 7% do RSCsNP) foram submetidos a cirurgia de revisão. Aqueles submetidos à revisão subsequente tiveram pontuações endoscópicas significativamente mais baixas em sua primeira visita pós-operatória e foram mais propensos a desenvolver recorrência franca de pólipos em 18 meses. Usando registros eletrônicos de saúde, Smith et al. identificaram quase 30.000 pacientes com seguimento médio de 9,7 anos[143]. A taxa de revisão a longo prazo foi relatada em 15,9% (29,9% da RSCcPN, 7% da RSCsPN), com os pacientes com RSCcPN também sendo mais propensos a exigir vários procedimentos de revisão. Sexo feminino, idade avançada no momento da primeira cirurgia, história de asma, alergia e pólipos nasais foram associados a maior risco de revisão, e a presença de pólipos de maior impacto. Da mesma forma, Stein et al.[148] analisaram um grande conjunto de dados eletrônicos de 61.000 pacientes submetidos à cirurgia endoscópica sinusal, dos quais 6,7% foram submetidos a cirurgia de revisão. A presença de pólipos nasais e o sexo feminino foram novamente demonstrados como preditivos de cirurgia de revisão. As taxas de cirurgia de revisão são uma estimativa imprecisa da doença recorrente, pois são influenciadas pela disposição do paciente e do cirurgião em realizar uma cirurgia de revisão e, portanto, provavelmente subestimar a taxa de doença recorrente. DeConde[149] estudou a recorrência endoscópica no RSCcPN e constatou que 38% dos pacientes apresentavam pólipos recorrentes 12 meses após a cirurgia, enquanto 82% apresentavam edema da mucosa. Parece que nem todos esses itens foram revisados, mas seria útil prever quem desenvolverá doenças recorrentes para direcionar o tratamento. Vários estudos analisaram o papel dos biomarcadores na previsão da recorrência da doença. Uma revisão sistemática[150] identificou 11 artigos avaliando a eosinofilia tecidual; > 55 eosinófilos por campo de alta potência apresentaram alta sensibilidade (0,87) e especificidade (0,97) na previsão de doenças recorrentes. Tentativas adicionais para evitar a necessidade de biópsia tecidual mostraram que os níveis sanguíneos de eosinófilos podem ser usados para identificar pacientes com RSC eosinofílica, mas apresentam menor sensibilidade; Ho et al.[151] relataram que níveis de eosinófilos no sangue> 0,24 x 10 9 / L (sensibilidade 71%, especificidade 78%) ou proporção de eosinófilos> 4,27% da contagem total de células brancas (sensibilidade 64%, especificidade 89%) poderiam ser usados para prever RSCe. Em uma análise multivariada, a RSC eosinofílica foi o único preditor significativo de recorrência após o controle de outras variáveis, e também mostrou que o intervalo livre de doenças foi significativamente menor[152]. Tanto a eosinofilia no sangue quanto no tecido foram preditores de controle deficiente da doença, juntamente com uma doença radiológica mais extensa (LMS ≥15) [152]. Vários outros biomarcadores foram avaliados em relação à prevenção de doenças recorrentes. Pacientes com RSCcPN submetidos a cirurgia de revisão apresentaram níveis de IgE, ECP e IL-5 significativamente maiores no tecido pólipo, enquanto pacientes não recorrentes apresentaram um padrão misto de citocinas com níveis mais altos de IFN-gama[154].

Em outro estudo, os níveis de CST2, PAPP-A e periostina no muco foram significativamente reduzidos após a cirurgia, mas aumentaram no pós-operatório em pacientes que necessitaram

de cirurgia de revisão[155]. A limitação de muitos desses estudos é a seleção de um pequeno número de marcadores e a falha em incluir marcadores comumente disponíveis, como eosinofilia no sangue ou no tecido, em um modelo de regressão para permitir a comparação do valor preditivo. Este estudo também descobriu que o aumento dos níveis de todos os marcadores estava significativamente correlacionado com a piora da pontuação do SNOT-22 em cada momento. De fato, a deterioração da pontuação do SNOT-22 em mais do que o DMI também demonstrou ser um bom preditor da necessidade de cirurgia de revisão.

Embora o biomarcador perfeito para prever a falha permaneça indescritível, os níveis de eosinófilos no sangue e no tecido podem ser medidos com pouco custo adicional e podem ser usados para ajudar a prever o risco de recorrência e a necessidade de cuidados pós-operatórios direcionados. A medição sequencial dos escores de sintomas usando o SNOT-22 pode permitir o monitoramento remoto desses pacientes, se os recursos não puderem dar suporte ao acompanhamento direto.

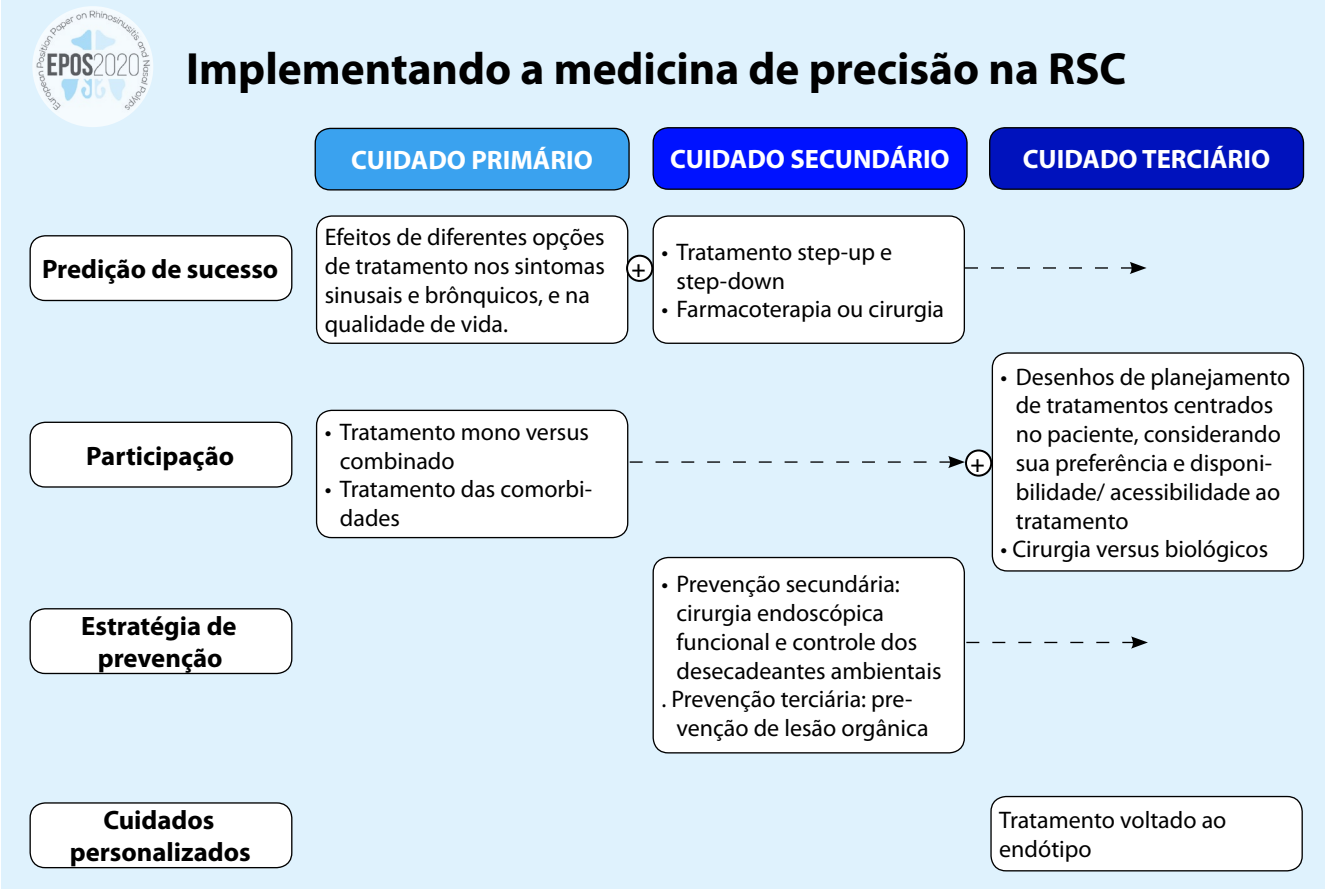
Pontos chave | O que há de novo desde a EPOS 2012?

- Predição de doença recorrente envolve muitos fatores incluindo idade, sexo, etnia, comorbidades e tempo de doença.
- Os níveis de eosinofilia tanto no tecido quanto no sangue podem ser medidos a baixo custo e podem auxiliar a predizer o risco de recorrência e a necessidade de cuidados pós cirúrgicos específicos

9.5 Medicina de precisão

Em 2015, o presidente Obama lançou a iniciativa de medicina de precisão: "oferecer o tratamento certo na hora certa, sempre, para a pessoa certa". A medicina de precisão é uma abordagem emergente para o tratamento e prevenção de doenças direcionadas às necessidades de cada paciente, levando em consideração a variabilidade individual no ambiente, estilo de vida e genes de cada

Figura 9.5.3.Implementando a medicina de precisão na RSC.



pessoa[156, 157]. A medicina de precisão representa uma nova abordagem na medicina, abrangendo quatro características principais: atendimento personalizado com base na endotipagem molecular, imunológica e funcional da doença, com participação do paciente no processo de tomada de decisão das ações terapêuticas e levando em consideração aspectos preditivos e preventivos do tratamento. Os principais desafios científicos e econômicos das doenças das vias aéreas podem ser abordados através das possibilidades promissoras da medicina de precisão sustentadas por ensaios e evidências para entender como usá-lo[157]. Evoluiu da medicina baseada em evidências, ao uso consciente, explícito e criterioso das melhores evidências atuais na tomada de decisões sobre o atendimento individual de pacientes, que ainda é a base de nossa prática clínica[158, 159] (Figuras 9.5.1 e 9.5.2.).

Com base no conhecimento dos mecanismos da doença, a medicina de precisão geralmente combina diagnóstico e tratamento para selecionar o manejo ideal[160, 161]. A endotipagem necessita de pacientes usando novos métodos como proteômica, metabolômica, genômica, diversos ensaios celulares, biobancos, registros e até tecnologia móvel de saúde[162], permitem o desenho de estratégias terapêuticas com aspectos preditivos, preventivos, personalizados e participativos[163]. A medicina de precisão já passou por sua própria evolução, a partir da medicina personalizada e, agora, à medicina 4P. Os quatro Ps constituem a base da medicina de precisão (Figura 9.5.3.).

- O atendimento **personalizado** é uma prática médica que propõe a customização da assistência médica, com decisões, práticas e/ou produtos médicos adaptados ao paciente em questão.
- A **previsão** do progresso natural da doença e do sucesso do tratamento permite ao médico e ao paciente decidir sobre a melhor estratégia terapêutica.
- A **prevenção** de doenças deve ser diferenciada na prevenção primária, secundária e terciária. Medidas preventivas devem ser aconselhadas para evitar que a doença ocorra (primária), para evitar que a doença se torne sintomática (secundária) e para evitar danos ou incapacidade (terciária).
- A **participação** do paciente no plano terapêutico é crucial para alcançar boa adesão e afetar a eficácia ideal do tratamento.

A medicina de precisão não é nova em outras áreas da medicina, mas foi aplicada mais recentemente a outras doenças respiratórias, como alergia e asma e agora rinossinusite crônica[164, 165]. Isso foi promovido por organizações como a EUFOREA, o Fórum Europeu de Pesquisa e Educação em Alergia e Doenças das Vias Aéreas (www.euforea.eu).

Assim, os princípios da MP podem ser implementados nos algoritmos de tratamento de adultos existentes para rinossinusite crônica (RSC)[165]. No momento do diagnóstico, a previsão do sucesso do tratamento iniciado e a participação do paciente na decisão do plano de tratamento podem ser implementadas. A abordagem de segundo nível envolve, idealmente, estratégias para prevenir a progressão da doença, além de prever o sucesso da terapia e a participação do paciente na estratégia terapêutica de longo prazo. No nível terciário de atendimento, o tratamento orientado ao endótipo, que faz parte de uma abordagem personalizada, deve ser posicionado, dado o alto custo, tanto financeiro quanto no esforço de implementação, do diagnóstico molecular e do tratamento com biológicos.

A medicina de precisão permite o apoio à decisão clínica em tempo real no ponto de atendimento, com a implementação de cuidados harmonizados com base em critérios de qualidade e pacientes a serem tratados e monitorados com mais precisão e eficácia para melhor atender às suas necessidades individuais[167]. Reúne clínicos de muitas especialidades inter-relacionadas, cientistas e, acima de tudo, pacientes, em um esforço colaborativo para fornecer o gerenciamento mais eficiente e eficaz.

9.6 Implementação

A implementação de diretrizes de alta qualidade e documentos de posicionamento é essencial para melhorar a prática clínica e a saúde pública. É bem reconhecido que as diretrizes clínicas são frequentemente ignoradas, o que talvez não seja surpreendente quando tantas são publicadas sobre todos os tópicos possíveis[168-170]. Uma diretriz de prática clínica pode ser definida como "declarações sistematicamente desenvolvidas para auxiliar as decisões dos profissionais sobre cuidados de saúde adequados para circunstâncias clínicas específicas"[171], diminuindo assim a lacuna entre a pesquisa e a prática atual e reduzindo a variabilidade inadequada na prática[172]. Seu desenvolvimento e implementação visa organizar e fornecer as melhores evidências disponíveis para apoiar a tomada de decisão clínica, a fim de melhorar a qualidade do atendimento, os resultados dos pacientes e a relação custo-benefício[173,174]. Os critérios e pré-requisitos para o desenvolvimento de diretrizes são: uma doença altamente prevalente ou procedimento médico usado com frequência, altos custos associados e variações atuais na prática. São de particular valor para uma doença como a rinossinusite, que tem efeitos negativos significativos na qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, na medicina em geral, estima-se que cerca de 30% a 40% dos pacientes recebam tratamento que não seja baseado em evidências científicas e 20% a 25% recebem tratamentos desnecessários ou potencialmente prejudiciais[168, 175 176].

A introdução bem-sucedida de diretrizes envolve as três etapas de: desenvolvimento, disseminação e implementação[177] e o sucesso da implementação depende da determinação das barreiras e do desenvolvimento de estratégias personalizadas para superá-las. Várias revisões consideraram e categorizaram as barreiras mais importantes e estratégias adequadas[178, 179] com base em 76 e 69 artigos, respectivamente, dos quais este último é a análise sistemática mais recente e rigorosa.

Cabana et al classificaram as barreiras à implementação em três categorias principais: barreiras relacionadas ao conhecimento dos médicos (por exemplo, falta de consciência e falta de familiaridade), barreiras que afetam as atitudes dos médicos

Tabela 9.6.1. Barreiras e intervenções na implementação de guidelines (adaptado de Fisher[179])

Barreiras		Intervenções
Fatores relacionados aos guidelines		
Acesso ao guideline		Fornece fácil acesso ao guideline Sistema de apoio às decisões
Layout ruim		Desenho e desenvolvimento do guideline Versões fáceis e curtas dos guidelines
Falta de evidência/plausibilidade das recomendações		Uso de métodos de medicina baseada em evidências Avaliação das evidências nas recomendações Updates regulares Delphi
Falta de aplicabilidade		Sensibilidade para as diferenças entre os sistemas de saúde
Restrições na organização		Padronização dos processos e procedimentos Link com gestão de qualidade
Falta de recursos (restrições de tempo, carga pesada de trabalho, facilitação)		Incentivo/compensação financeira Fornecendo tempo para documentação eutilização de guidelines
Normas sociais e clínicas		Grupos locais de consenso
Fatores do usuário		
Conhecimento médico	Falta de conciência	Maior disseminação de guidelines Utilização de mídia de massas para conscientização Educação médica continuada (EMC)
	Falta de familiaridade	Tornar o guideline disponível com instrumentos práticos Educação
	Falta de concordância	Líderes de opinião Participação de partes interessadas na elaboração do guideline Endosso do guideline pela sociedade
Atitude dos médicos	Falta de auto-eficácia	Aprendizado interativo/grupo de treinamento Auditar e receber feedback da performance individual
	Falta de habilidade	EMC com foco em habilidades
	Falta de cultura de aprendizagem	Promovendo organizações de ensino
	Falta de motivação	Estratégias motivacionais que utilizem auditamento e feedback Líderes de opinião
Fatores externos		
Restrições na organização		Padronização de processos e procedimentos O desenvolvimento de um guideline deve considerar a estrutura e ambiente de trabalho Link com a gestão de qualidade
Falta de recursos (restrição de tempo, trabalho pesada de trabalho, facilitação)		Incentivo/compensação financeira Fornecendo tempo para a documentação e utilização de guidelines
Falta de colaboração		Melhorando a colaboração multiprofissional com outros profissionais de saúde
Normas sociais e clínicas		Grupos locais de consenso

(por exemplo, falta de concordância e falta de familiaridade), barreiras que afetam as atitudes dos médicos (por exemplo, falta de concordância e falta de motivação) e barreiras externas (por exemplo, fatos relacionados ao paciente, às diretrizes e ao ambiente)[178]. A revisão sistemática de Fischer et al. incluíram publicações de muitos países que eram genéricos e específicos de doenças, com várias que cobriam asma, mas nenhuma sobre tópicos rinológicos[179]. Eles dividiram as barreiras em fatores relacionados a diretrizes, fatores pessoais e fatores externos, resumidos na Tabela 9.6.1. A revisão do escopo revelou os seguintes aspectos como elementos centrais de estratégias bem-sucedidas para a implementação de diretrizes: disseminação, educação e treinamento, interação social, sistemas de apoio à decisão e ordens permanentes. As evidências disponíveis indicam que uma implementação estruturada pode melhorar a aderência às diretrizes[179].

O EPOS é uma 'marca' estabelecida, com um forte legado a partir de 2005. No entanto, há sete anos desde a última edição, tentamos melhorar a implementação do EPOS2020:

- escrevendo um resumo executivo claro e conciso, seguido de capítulos extensos contendo todas as evidências de apoio.
- colocando um foco mais direcionado nos resultados relevantes ao pacientes e no envolvimento do paciente durante seu desenvolvimento
- pelo maior envolvimento de outras partes interessadas em seu desenvolvimento e redação, ex. cuidados primários, farmacêuticos e neurologistas.
- contendo resumos e versões relevantes para essas outras partes interessadas para apoiar o processo de implementação.
- traduzindo o resumo executivo em uma ampla variedade de idiomas.
- entrando em contato com muitos líderes de opinião em todo o mundo para revisar e comentar o documento e incluir suas sugestões no texto final.
- pela ampla apresentação, discussão e divulgação em reuniões científicas, publicações, através de sites e desenvolvendo conjuntos de slides básicos para os apresentadores usarem.

No entanto, sabemos que nem todos as recomendações do EPOS2020 podem ser seguidas em todos os sistemas de saúde e circunstâncias sociais. As recomendações podem ser ajustadas localmente, dependendo das possibilidades no sistema de saúde. O EPOS2020 planeja um programa contínuo de revisão e atualização em resposta a pesquisas e respostas futuras. Um plano de implementação completo para o EPOS2020 será publicado separadamente em um futuro próximo.

Referências

1. Pugin B, Deneyer L, Bachert C, et al. Patient Advisory Board for Chronic Rhinosinusitis - A EUFOREA initiative. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin19.012.
2. Hellings PW. Paving the future of rhinosinusitis care. Rhinology. 2017;55:193-4.
3. Steele TO, Rudmik L, Mace JC, DeConde AS, Alt JA, Smith TL. Patient-centered decision making: the role of the baseline SNOT-22 in predicting outcomes for medical management of chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016;6:590-6.
4. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. Rhinology. 2018;56:209-15.
5. Khanwalkar AR, Shen J, Kern RC, et al. Utilization of a novel interactive mobile health platform to evaluate functional outcomes and pain following septoplasty and functional endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:345-51.
6. Hellings PW, Dobbels F, Denhaerynck K, Piessens M, Ceuppens JL, De Geest S. Explorative study on patient's perceived knowledge level, expectations, preferences and fear of side effects for treatment for allergic rhinitis. Clin Transl Allergy 2012;2:9.
7. Vennik J, Eyles C, Thomas M, et al. Chronic rhinosinusitis: a qualitative study of patient views and experiences of current management in primary and secondary care. BMJ Open 2019;9:e022644.
8. Mikkel Alanin TL, Hopkins C. The burden of onn-steroidal anti-inflammatory exacerbated respiratory disease from the patient's perspective – a qualitative analysis of posts from the Samter's Society. Rhinology. 2020; 58, in press.
9. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2016;142:1056-62.
10. Guo M, Alasousi F, Okpaleke C, Habib A-R, Javer A. Prognosis of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Using Preoperative Eosinophil/Basophil Levels and Treatment Compliance. Am J Rhinol Allergy 2018;32:440-6.
11. Yoo F, Ference EH, Kuan EC, Lee JT, Wang MB, Suh JD. Evaluation of patient nasal saline irrigation practices following endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:32-40.
12. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: An EAACI position paper. Allergy 2019, 10.1111/all.13953.
13. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. Allergy 2019, 10.1111/all.13720.
14. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. Eur Arch Otorhino-laryngol 2017;274:1477-85.
15. Patel MR, Valerio MA, Sanders G, Thomas LJ, Clark NM. Asthma action plans and patient satisfaction among women with asthma. Chest 2012;142:1143-9.
16. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003, 10.1002/14651858.CD001117:CD001117.
17. Gupta S, Wan FT, Hall SE, Straus SE. An asthma action plan created by physician, educator and patient online collaboration with usability and visual design optimization. Respiration 2012;84:406-15.
18. Nayan S, Kilty S, Lloyd HB, Desrosiers M. Patient and Public Outreach Initiatives in Chronic Rhinosinusitis from the Canadian Sinusitis Working Group: Support for Affected Patients and Extending an Understanding of CRS to the General Public. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:48.
19. Timperley D, Schlosser RJ, Harvey RJ. Chronic rhinosinusitis: an education and treatment model. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;143:S3-8.
20. Sundaresan AS, Hirsch AG, Storm M, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:996-1003.
21. Alexiou A, Sourtzi P, Dimakopoulou K, Manolis E, Velonakis E. Nasal polyps: heredity, allergies, and environmental and occupational exposure. J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011;40:58-63.
22. Gao WX, Ou CQ, Fang SB, et al. Occupational and environmental risk factors for chronic rhinosinusitis in China: a multicentre cross-sectional study. Respir Res 2016;17:54.
23. Thilsing T, Rasmussen J, Lange B, Kjeldsen AD, Al-Kalemji A, Baelum J. Chronic rhinosinusitis and occupational risk factors among 20- to 75-year-old Danes-A GA(2) LEN-based study. Am J Ind Med 2012;55:1037-43.
24. Hox V, Delrue S, Scheers H, et al. Negative impact of occupational exposure on surgical outcome in patients with rhinosinusitis. Allergy 2012;67:560-5.
25. Holmstrom M, Thelin A, Kolmodin-Hedman B, Van Hage M. Nasal complaints and signs of disease in farmers--a methodological study. Acta Otolaryngol. 2008;128:193-200.
26. Veloso-Teles R, Cerejeira R, Roque-Farinha R, von Buchwald C. Higher prevalence of nasal polyposis among textile workers: an endoscopic based and controlled study. Rhinology. 2018, 10.4193/Rhin17.228.
27. Ekenga CC, Scheu KE, Cone JE, Stellman SD, Farfel MR. 9/11-related experiences

and tasks of landfill and barge workers: qualitative analysis from the World Trade Center Health Registry. BMC Public Health 2011;11:321.
28. Wolf C. Urban air pollution and health: an ecological study of chronic rhinosinusitis in Cologne, Germany. Health Place 2002;8:129-39.
29. Min YG, Jung HW, Kim HS, Park SK, Yoo KY. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey. Eur Arch Otorhinolaryngol 1996;253:435-9.
30. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, Hellings P, Fokkens W. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. PloS one 2018;13:e0192330.
31. Bhattacharyya N. Air quality influences the prevalence of hay fever and sinusitis. Laryngoscope. 2009;119:429-33. .
32. Park M, Lee JS, Park MK. The Effects of Air Pollutants on the Prevalence of Common Ear, Nose, and Throat Diseases in South Korea: A National Population-Based Study. Clin Exp Otorhinolaryngol 2019;12:294-300.
33. Mady LJ, Schwarzbach HL, Moore JA, et al. Air pollutants may be environmental risk factors in chronic rhinosinusitis disease progression. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:377-84.
34. Hellings PW, Akdis CA, Bachert C, et al. EUFOREA Rhinology. Research Forum 2016: report of the brainstorming sessions on needs and priorities in rhinitis and rhinosinusitis. Rhinology. 2017;55:202-10.
35. Valiulis A, Bousquet J, Veryga A, et al. Vilnius Declaration on chronic respiratory diseases: multisectoral care pathways embedding guided self-management, mHealth and air pollution in chronic respiratory diseases. Clin Transl Allergy 2019;9:7.
36. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe--an underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy 2011;66:1216-23.
37. Lee S-HH, Kim H-JJ, Lee J-WW, Yoon Y-HH, Kim Y-MM, Rha K-SS. Categorization and clinicopathological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in a korean population. Clin Exp Otorhinolaryngol 2015;8:39-45.
38. Cohen NA, Zhang S, Sharp DB, et al. Cigarette smoke condensate inhibits transepithelial chloride transport and ciliary beat frequency. Laryngoscope. 2009;119:2269-74.
39. Tamashiro E, Xiong G, Anselmo-Lima WT, Kreindler JL, Palmer JN, Cohen NA. Cigarette smoke exposure impairs respiratory epithelial ciliogenesis. Am J Rhinol Allergy 2009;23:117-22.
40. Hur K, Liang J, Lin SY. The role of secondhand smoke in sinusitis: a systematic review. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:22-8.
41. Reh DD, Lin SY, Clipp SL, Irani L, Alberg AJ, Navas-Acien A. Secondhand tobacco smoke exposure and chronic rhinosinusitis: a population-based case-control study. Am J Rhinol Allergy 2009;23:562-7.
42. Tammemagi CM, Davis RM, Benninger MS, Holm AL, Krajenta R. Secondhand smoke as a potential cause of chronic rhinosinusitis: a case-control study. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;136:327-34.
43. Tan BK, Zirkle W, Chandra RK, et al. Atopic profile of patients failing medical therapy for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2011;1:88-94.
44. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2015;14:Doc11.
45. Min JY, Tan BK. Risk factors for chronic rhinosinusitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15:1-13.
46. Tint D, Kubala S, Toskala E. Risk Factors and Comorbidities in Chronic Rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:16.
47. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:93-103.
48. Tan BK, Chandra RK, Pollak J, et al. Incidence and associated premorbid diagnoses of patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1350-60.
49. Chang EH, Stern DA, Willis AL, Guerra S, Wright AL, Martinez FD. Early life risk factors for chronic sinusitis: A longitudinal birth cohort study. The J Allergy Clin Immunol 2018;141:1291-7.e2.
50. Haahtela T, Valovirta E, Kauppi P, et al. The Finnish Allergy Programme 2008-2018 - scientific rationale and practical implementation. Asia Pac Allergy 2012;2:275-9.
51. Kauppi P, Linna M, Martikainen J, Makela MJ, Haahtela T. Follow-up of the Finnish Asthma Programme 2000-2010: reduction of hospital burden needs risk group rethinking. Thorax 2013;68:292-3.
52. Lill C, Loader B, Seemann R, et al. Milk allergy is frequent in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. Am J Rhinol Allergy 2011;25:e221-4.
53. Collins MM, Loughran S, Davidson P, Wilson JA. Nasal polyposis: prevalence of positive food and inhalant skin tests. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2006;135:680-3.
54. Tan BK, Kern RC, Schleimer RP, Schwartz BS. Chronic rhinosinusitis: the unrecognized epidemic. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1275-7.
55. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. Allergy 2012;67:91-8.
56. Frieri M. Asthma linked with rhinosinusitis: An extensive review. Allergy & rhinology (Providence, RI) 2014;5:41-9.
57. Hsu J, Avila PC, Kern RC, Hayes MG, Schleimer RP, Pinto JM. Genetics of chronic rhinosinusitis: state of the field and directions forward. The J Allergy Clin Immunol 2013;131:975-7.
58. Yoo KH, Ahn HR, Park JK, et al. Burden of Respiratory Disease in Korea: An Observational Study on Allergic Rhinitis, Asthma, COPD, and Rhinosinusitis. Allergy Asthma Immunol Res 2016;8:527-34.
59. Min HJ, Kim SJ, Kim TH, Chung HJ, Yoon J-H, Kim C-H. Level of secreted HMGB1 correlates with severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2015;125:E225-30.
60. Henmyr V, Vandeplas G, Hallden C, et al. Replication study of genetic variants associated with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. The J Allergy Clin Immunol 2014;133:273-5.
61. Chang EH, Willis AL, McCrary HC, et al. Association between the CDHR3 rs6967330 risk allele and chronic rhinosinusitis. The J Allergy Clin Immunol 2017;139:1990-2.e2.
62. Adappa ND, Zhang Z, Palmer JN, et al. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:3-7.
63. Farquhar DR, Kovatch KJ, Palmer JN, Shofer FS, Adappa ND, Cohen NA. Phenylthiocarbamide taste sensitivity is associated with sinonasal symptoms in healthy adults. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:111-8.
64. Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. J Clin Invest 2012;122:4145-59.
65. Mfuna Endam L, Filali-Mouhim A, Boisvert P, Boulet LP, Bosse Y, Desrosiers M. Genetic variations in taste receptors are associated with chronic rhinosinusitis: a replication study. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:200-6.
66. Brook I. Microbiology and management of sinusitis. J Otolaryngol. 1996;25:249-56.
67. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. Nat Rev Genet 2012;13:260-70.
68. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. J of laryngology and otology 2017;131:523-8.
69. Mahdavinia M, Keshavarzian A, Tobin MC, Landay AL, Schleimer RP. A comprehensive review of the nasal microbiome in chronic rhinosinusitis (CRS). Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2016;46:21-41.
70. Choi EB, Hong SW, Kim DK, et al. Decreased diversity of nasal microbiota and their secreted extracellular vesicles in patients with chronic rhinosinusitis based on a metagenomic analysis. Allergy 2014;69:517-26.
71. Liu CM, Soldanova K, Nordstrom L, et al. Medical therapy reduces microbiota diversity and evenness in surgically recalcitrant chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy

Rhinol 2013;3:775-81.
72. Smith DF, Ishman SL, Tunkel DE, Boss EF. Chronic rhinosinusitis in children: race and socioeconomic status. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2013;149:639-44.
73. Sella GCP, Tamashiro E, Anselmo-Lima WT, Valera FCP. Relation between chronic rhinosinusitis and gastroesophageal reflux in adults: systematic review. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 2017;83:356-63.
74. Wong IWY, Rees G, Greiff L, Myers JC, Jamieson GG, Wormald P-J. Gastroesophageal Reflux Disease and Chronic Sinusitis: In Search of an Esophageal–nasal Reflex. Am J Rhinol Allerfy 2010;24:255-9.
75. Lin YH, Chang TS, Yao YC, Li YC. Increased Risk of Chronic Sinusitis in Adults With Gastroesophgeal Reflux Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1642.
76. Zelenik K, Formanek M, Matousek P, Kominek P. Chronic rhinosinusitis and extraesophageal reflux: Who is the candidate for antireflux treatment? Am J Rhinol Allergy 2016;30:e5-9.
77. Shashy RG, Moore EJ, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004;130:320-3.
78. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
79. Bhattacharyya N, Lee LN. Evaluating the diagnosis of chronic rhinosinusitis based on clinical guidelines and endoscopy. Otolaryngology-Head and Neck Surg. 2010;143:147-51.
80. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1479-90.
81. Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. The Cochrane database of systematic reviews 2014;12:CD006991.
82. Ragab SM, Lund VJ, Saleh HA, Scadding G. Nasal nitric oxide in objective evaluation of chronic rhinosinusitis therapy. Allergy 2006;61:717-24.
83. Smith KA, Smith TL, Mace JC, Rudmik L. Endoscopic sinus surgery compared to continued medical therapy for patients with refractory chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:823-7.
84. Hopkins C, Andrews P, Holy CE. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in chronic rhinosinusitis? Retrospective analysis using the UK clinical practice research data. Rhinology. journal 2015;53:18-24.
85. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Early versus delayed endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis: impact on health care utilization. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2015;152:546-52.
86. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:557-67.
87. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C. Using postoperative SNOT-22 to help predict the probability of revision sinus surgery. Rhinology. 2016;54:111-6.
88. Sharma R, Lakhani R, Rimmer J, Hopkins C. Surgical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014:CD006990.
89. Browne JP, Hopkins C, Slack R, et al. Health-related quality of life after polypectomy with and without additional surgery. Laryngoscope. 2006;116:297-302.
90. Kalish L, Snidvongs K, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Topical steroids for nasal polyps. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD006549.
91. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. Am J Rhinol Allerfy 2013;27:221-33.
92. DeConde AS, Suh JD, Mace JC, Alt JA, Smith TL. Outcomes of complete vs targeted approaches to endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2015;5:691-700.
93. Chen FH, Deng J, Hong HY, et al. Extensive versus functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma: A 1-year study. Am J Rhinol Allergy 2016;30:143-8.
94. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;4:CD011992.
95. Poetker DM. Oral corticosteroids in the management of chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: Risks and benefits. Am J Rhinol Allergy 2015;29:339-42.
96. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016;4:CD011996.
97. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L, et al. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systematic review of controlled trials. Rhinology. 2015;53:290-302.
98. Albert RK, Schuller JL, Network CCR. Macrolide antibiotics and the risk of cardiac arrhythmias. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:1173-80.
99. Williamson E, Denaxas S, Morris S, et al. Risk of mortality and cardiovascular events following macrolide prescription in chronic rhinosinusitis patients: a cohort study using linked primary care electronic health records. Rhinology. 2019, 10.4193/Rhin18.237.
100. Hopkins C, Browne JP, Slack R, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Clinical Otolaryngology 2006;31:390-8.
101. Noon E, Hopkins C. Review article: outcomes in endoscopic sinus surgery. BMC Ear Nose Throat Disord 2016;16:9.
102. May M, Levine HL, Mester SJ, Schaitkin B. Complications of endoscopic sinus surgery: analysis of 2108 patients--incidence and prevention. Laryngoscope. 1994;104:1080-3.
103. Dalgorf DM, Sacks R, Wormald PJ, et al. Image-guided surgery influences perioperative morbidity from endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngology - Head and Neck Surg. (United States) 2013;149:17-29.
104. Ramakrishnan VR, Orlandi RR, Citardi MJ, Smith TL, Fried MP, Kingdom TT. The use of image-guided surgery in endoscopic sinus surgery: An evidence-based review with recommendations. International Forum of Allergy and Rhinology. 2013;3:236-41.
105. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? Allergy 2013;68:1-7.
106. van der Veen J, Seys SF, Timmermans M, et al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. Allergy 2017;72:282-90.
107. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, et al. The effects of smoking on quality of life recovery after surgery for chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2014;52:341-7.
108. Rudmik L, Mace JC, Smith TL. Smoking and Endoscopic Sinus Surg: Does smoking volume contribute to clinical outcome? Int Forum Allergy Rhinol 2011;1:145-52.
109. Krzeski A, Galewicz A, Chmielewski R, Kisiel M. Influence of cigarette smoking on endoscopic sinus surgery long-term outcomes. Rhinology. 2011;49:577-82.
110. Carr TF, Koterba AP, Chandra R, et al. Characterization of specific antibody deficiency in adults with medically refractory chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2011;25:241-4.
111. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. Laryngoscope. 2001;111:233-5.
112. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy 2010;24:409-12.
113. Schlosser RJ, Storck K, Cortese BM, Uhde TW, Rudmik L, Soler ZM. Depression in chronic rhinosinusitis: A controlled cohort study. Am J Rhinol Allerfy 2016;30:128-33.
114. Nanayakkara JP, Igwe C, Roberts D, Hopkins

C. The impact of mental health on chronic rhinosinusitis symptom scores. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270:1361-4.
115. Davis GE, Yueh B, Walker E, Katon W, Koepsell TD, Weymuller Jr EA. Psychiatric distress amplifies symptoms after surgery for chronic rhinosinusitis. Otolaryngology - Head & Neck Surg. 2005;132:189-96.
116. Adams KN, Schuman TA, Ebert CS, You W, Tomoum MO, Senior BA. Self-reported anxiety and depression unchanged after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56(3):234-40.
117. Nayan S, Maby A, Endam LM, Desrosiers M. Dietary modifications for refractory chronic rhinosinusitis? Manipulating diet for the modulation of inflammation. Am J Rhinol Allerfy 2015;29:e170-e4.
118. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. Int Forum Allergy Rhinol 2016;6:124-9.
119. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surg--a systematic review and meta-analysis. Rhinology. 2016;54:3-19.
120. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. Rhinology. 2005;43:2-10.
121. Nabi S, Rotenberg BW, Vukin I, Payton K, Bureau Y. Nasal spray adherence after sinus surgery: problems and predictors. J Otolaryngol. Head Neck Surg. 2012;41 Suppl 1:S49-55.
122. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2011;49:392-6.
123. Salib RJ, Talpallikar S, Uppal S, Nair SB. A prospective randomised single-blinded clinical trial comparing the efficacy and tolerability of the nasal douching products Sterimar™ and Sinus Rinse™ following functional endoscopic sinus surgery. Clinical otolaryngology 2013;38:297-305.
124. Giotakis AI, Karow EM, Scheithauer MO, Weber R, Riechelmann H. Saline irrigations following sinus surgery - a controlled, single blinded, randomized trial. Rhinology. 2016;54:302-10.
125. Rudmik L, Soler ZM, Orlandi RR, et al. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol 2011;1:417-30.
126. Rizan C, Elhassan HA. Post-sinus surgery insertion of steroid-eluting bioabsorbable intranasal devices: A systematic review. Laryngoscope. 2016;126:86-92.
127. Veloso-Teles R, Cerejeira R. Endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Clinical outcome and predictive factors of recurrence. Am J Rhinol Allergy 2017;31:56-62.
128. Tai CJ, Chu CC, Liang SC, et al. Use of patient satisfaction data in a continuous quality improvement program for endoscopic sinus surgery. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003;129:210-6.
129. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:593-600.
130. Phillips KM, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Determinants of noticeable symptom improvement despite sub-MCID change in SNOT-22 score after treatment for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:508-13.
131. Corso ED, Lucidi D, Battista M, et al. Prognostic value of nasal cytology and clinical factors in nasal polyps development in patients at risk: can the beginning predict the end? Int Forum Allergy Rhinol 2017;7:861-7.
132. Seresirikachorn K, Suwanparin N, Srisunthornphanich C, Chitsuthipakorn W, Kanjanawasee D, Snidvongs K. Factors of success of low-dose macrolides in chronic sinusitis: Systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2019, https://dx.doi.org/10.1002/lary.27865.
133. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2006;116:189-93.
134. Oakley GM, Christensen JM, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Characteristics of macrolide responders in persistent post-surgical rhinosinusitis. Rhinology. 2018;56:111-7.
135. Ebbens FA, Toppila-Salmi S, de Groot EJ, et al. Predictors of post-operative response to treatment: a double blind placebo controlled study in chronic rhinosinusitis patients. Rhinology. 2011;49:413-9.
136. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1532-40.e2.
137. Hopkins C, Rudmik L, Lund VJ. The predictive value of the preoperative Sinonasal Outcome Test-22 score in patients undergoing endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2015;125:1779-84.
138. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne SC. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;111:246-51 e2.
139. Rudmik L, Soler ZM, Mace JC, DeConde AS, Schlosser RJ, Smith TL. Using preoperative SNOT-22 score to inform patient decision for Endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2015;125:1517-22.
140. Smith TL, Mendolia-Loffredo S, Loehrl TA, Sparapani R, Laud PW, Nattinger AB. Predictive factors and outcomes in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2005;115:2199-205.
141. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2010;142:55-63.
142. Geramas I, Terzakis D, Hatzimanolis E, Georgalas C. Social Factors in the Development of Chronic Rhinosinusitis: a Systematic Review. Current Allergy & Asthma Reports 2018;18:7.
143. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:831-41.
144. Bogdanov V, Walliczek-Dworschak U, Whitcroft KL, Landis BN, Hummel T. Response to Glucocorticosteroids Predicts Olfactory Outcome After ESS in Chronic Rhinosinusitis. Laryngoscope. 2019, 10.1002/lary.28233.
145. Young LC, Stow NW, Zhou L, Douglas RG. Efficacy of medical therapy in treatment of chronic rhinosinusitis. Allergy Rhinol. 2012;3(1):e8-e12.
146. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2009;119:2459-65.
147. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:402-8.
148. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. Laryngoscope. 2018;128:31-6.
149. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127:550-5.
150. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. Int Forum Allergy Rhinol 2018;8:1421-9.
151. Ho J, Hamizan AW, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Harvey RJ. Systemic Predictors of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis. Am J Rhinol Allerfy 2018;32:252-7.
152. Brescia G, Pedruzzi B, Barion U, et al. Are neutrophil-, eosinophil-, and basophil-to-lymphocyte ratios useful markers for pinpointing patients at higher risk of recurrent sinonasal polyps? American J of Otolaryngology 2016;37:339-45.
153. Tao X, Chen F, Sun Y, et al. Prediction models for postoperative uncontrolled chronic rhinosinusitis in daily practice. Laryngoscope. 2018;128:2673-80.
154. Zele TV, Holtappels G, Gevaert P, Bachert

C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2014;28:192-8.
155. Mueller SK, Wendler O, Nocera A, et al. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin-A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Int Forum Allergy Rhinol 2019;9:1212-9.
156. Jameson JL, Longo DL. Precision medicine--personalized, problematic, and promising. N Engl J Med 2015;372:2229-34.
157. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. Nature 2015;520:609-11.
158. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
159. Fokkens WJ. Evidence-based and precision medicine two of a kind. Rhinology. 2017;55:1-2.
160. Bousquet J, Jorgensen C, Dauzat M, et al. Systems medicine approaches for the definition of complex phenotypes in chronic diseases and ageing. From concept to implementation and policies. Curr Pharm Des 2014;20:5928-44.
161. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. N Engl J Med 2010;363:301-4.
162. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. Rhinology. 2018;56:209-15.
163. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med 2015;372:793-5.
164. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. World Allergy Organ J 2015;8:31.
165. Muraro A, Fokkens WJ, Pietikainen S, et al. European Symposium on Precision Medicine in Allergy and Airways Diseases: Report of the European Union Parliament Symposium (October 14, 2015). Allergy 2016;71:583-7.
166. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. Allergy 2017;72:1297-305.
167. Paving the way for personalized medicine, FDA's role in a new era of medical product development. Internet 2013;Available at: http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch.
168. Grol R. Successes and failures in the implementation of evidence-based guidelines for clinical practice. Med Care. 2001;39(8 Suppl 2):li46-54.
169. Rycroft-Malone J, Seers K, Crichton N, Chandler J, Hawkes CA, Allen C, et al. A pragmatic cluster randomised trial evaluating three implementation interventions. Implement Sci. 2012;7:80.
170. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, Lankshear A, Lowson K, Watt I, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. BMJ. 2004;329(7473):999.
171. Field, M.; Lohr, K.N. Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use; National Academy Press: Washington, DC, USA, 1992.
172. Gundersen L. The effect of clinical practice guidelines on variations in care. Ann Intern Med. 2000;133(4):317-8.
173. Alderman MH, Furberg CD, Kostis JB, Laragh JH, Psaty BM, Ruilope LM, et al. Hypertension guidelines: criteria that might make them more clinically useful. Am J Hypertens. 2002;15(10 Pt 1):917-23.
174. van Dulmen SA, Maas M, Staal JB, Rutten G, Kiers H, Nijhuis-van der Sanden M, et al. Effectiveness of peer assessment for implementing a Dutch physical therapy low back pain guideline: cluster randomized controlled trial. Phys Ther. 2014;94(10):1396-409.
175. Doherty SR, Jones PD. Use of an 'evidence-based implementation' strategy to implement evidence-based care of asthma into rural district hospital emergency departments. Rural Remote Health. 2006;6(1):529.
176. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. Lancet. 2003;362(9391):1225-30.
177. Forrest D, Hoskins A, Hussey R. Clinical guidelines and their implementation. Postgrad Med J. 1996;72(843):19-22.
178. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PA, et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. JAMA. 1999;282(15):1458-65.
179. Fischer F, Lange K, Klose K, Greiner W, Kraemer A. Barriers and Strategies in Guideline Implementation-A Scoping Review. Healthcare (Basel). 2016;4(3).

10. Perspectiva do farmacêutico sobre rinossinusite

10.1 Diferenciando rinite e rinossinusite no ambiente de farmácia comunitária

Muitos pacientes com rinossinusite autogerenciam sua condição na farmácia comunitária, com orientação do farmacêutico local. Isso é particularmente verdadeiro se os pacientes considerarem seus sintomas leves e pouco incômodos ou se a medicação de venda livre (OTC) for adequada[1, 2].

Os farmacêuticos estão em excelente posição para identificar sintomas de rinossinusite e recomendar tratamento ou encaminhamento adequado a um médico[3,4]. De acordo com o Relatório Anual da PGEU (Grupo Farmacêutico da União Europeia) de 2018 (https://pgeuannual-report.eu), 58% dos cidadãos da União Europeia (UE) podem chegar à farmácia comunitária mais próxima em cinco minutos e 98% dos cidadãos da UE podem chegar à farmácia comunitária mais próxima em 30 minutos, tornando os farmacêuticos comunitários os profissionais de saúde mais facilmente acessíveis. Assim, os farmacêuticos comunitários podem facilitar o desenvolvimento de técnicas eficazes de autogestão, que podem ter importantes implicações na saúde e na economia. Embora não haja estudos avaliando a intervenção do farmacêutico nos resultados da rinossinusite, os resultados de revisões sistemáticas em outras doenças respiratórias crônicas, como asma[5] e DPOC[6], mostraram que os farmacêuticos têm impactos positivos no resultado, escores, gravidade e controle das doenças referidas. No entanto, são necessários programas de educação para aumentar a conscientização e a adesão dos farmacêuticos às diretrizes internacionais[7].

Um estudo observacional transversal de clientes de farmácias que compraram medicamentos OTC para sintomas nasais revelou que 69,9% de 296 participantes autogerenciaram seus sintomas com medicamentos OTC. A maioria dos participantes (68%) apresentou sintomas de rinite alérgica, enquanto o sintoma mais frequente foi congestão nasal. O estudo indicou opções terapêuticas sub-ótimas feitas pelos participantes, destacando a necessidade de intervenções proativas dos farmacêuticos comunitários na forma de orientação da terapia do paciente, incluindo a necessidade de recorrer a um médico, se necessário[8]. Alguns pacientes que consultam o farmacêutico já tiveram um diagnóstico prévio de rinossinusite ou rinite alérgica por um médico, outros fizeram um autodiagnóstico adequado e alguns não têm diagnóstico algum ou podem ter um diagnóstico incorreto[9]. Os sintomas gerais de várias condições (resfriado comum, RSA pós-viral, rinite alérgica ou RSC) são semelhantes e podem ser confundidos pelos pacientes e pelo farmacêutico[10]. Os sintomas e a duração relatados pelo paciente devem ser verificados (Tabela 10.1.1.). A presença de congestão nasal, rinorreia, dor ou pressão facial e redução do olfato é geralmente característica de rinossinusite. Nas crianças, a perda do componente olfativo é menos importante, mas a tosse pode ser um sintoma frequente na apresentação. A presença de prurido nasal, rinorreia, espirros e sintomas oculares geralmente é consistente com rinite alérgica. As informações demográficas relevantes do paciente, histórico médico e medicamentos, juntamente com outras medidas não farmacológicas que o paciente tentou, devem ser levadas em consideração ao aconselhar o tratamento (Tabela 10.1.1.)[11].

Em alguns países, os farmacêuticos podem realizar testes de diagnóstico rápidos para determinar se as infecções têm origem bacteriana ou viral, ou para diagnosticar infecções estreptocócicas ou influenza do grupo A (http: www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IASS_ext -int. pdf)[12]. O acesso a testes no local de atendimento pode ajudar a reduzir a dispensação de antibióticos entre indivíduos solicitantes de antibióticos com infecções do trato respiratório[13].

Há também uma sobreposição significativa dos sintomas entre distúrbios primários da dor de cabeça e rinossinusite crônica[14-16], com até 42% dos pacientes com distúrbios primários da dor de cabeça diagnosticados erroneamente com rinossinusite[16]. O Índice de Resultado Sino-Nasal de 22 itens (SNOT-22) é uma ferramenta de diagnóstico não invasiva validada. Esse escore pode ser usado para auxiliar no aconselhamento dos pacientes, pois existem diferentes padrões de escore para pacientes com RSC e dor de cabeça[17].

Diretrizes específicas para o manejo da rinite alérgica nas farmácias comunitárias foram publicadas pela primeira vez em 2004[18] e foram atualizadas recentemente[19]. Sistemas informatizados de apoio à decisão para rinossinusite semelhantes aos propostos para rinite alérgica podem ser úteis no aconselhamento de pacientes[20].

10.2 Distribuição e uso de antibióticos sem prescrição em IVAS

Os subgrupos de RSA (RSA viral ou resfriado comum, RSA pós-viral e RSAB) são diferenciados com base na gravidade e duração dos sintomas. Assim, a rinossinusite viral aguda/resfriado comum é definida pela duração dos sintomas por menos de 10 dias, enquanto a rinossinusite pós-viral aguda é definida como um aumento dos sintomas após cinco dias ou sintomas persistentes após 10 dias com duração inferior a 12 semanas. A rinossinusite bacteriana aguda está associada à presença de pelo menos três sintomas / sinais de: descarga descolorida, dor local intensa (com predominância unilateral), febre (> 38ºC), VHS / PCR elevada e 'dupla doença' (ou seja, uma deterioração após uma fase inicial mais branda da doença) (para detalhes, consulte os capítulos 4.1 e 4.3.). Os antibióticos não são eficazes no tratamento de doenças infecciosas virais, como o resfriado comum e a rinossinusite pós-viral aguda.

Tabela 10.1.1.Questões para auxiliar o manejo da rinossinusite (adaptado de Carter et al. 2019[11]).

Questões	Observações
Seus sintomas são unilaterais?	Sintomas recentes unilaterais são uma razão para encaminhamento
Quais sintomas você está apresentando?	Pergunte por congestão e ou obstrução nasal, rinorreia, dor facial, diminuição ou perda de olfato e tosse
Qual o principal sintoma?	Pergunte ao paciente sobre o sintoma mais importante, que mais incomoda
Está com obstrução nasal?	Cheque se a obstrução nasal é unilateral, alternante ou bilateral; se alternante geralmente é causada por inflamação
A secreção nasal é clara e aquosa ou mucopurulenta?	Secreção clara bilateral sugere rinite alérgica; secreção purulenta sugere rinossinusite
Há quanto tempo apresenta esses sintomas?	Sintomas de RSC estarão presentes por mais de 3 meses
Os sintomas são constantes ou vão e vem?	
Algum médico alguma vez já diagnosticou rinossinusite, febre do feno ou rinite alérgica?	
Você tem conhecimento de alguma coisa que pode estar relacionada ao aparecimento dos sintomas?	Considere ambientes externos, estação de polens, contato com animais, contato com substâncias no trabalho e em casa
Você está com algum tipo de dor facial?	Dor facial é sugestivo de rinossinusite, quando associada a sintomas nasais
Está espirrando, com coceira no nariz, coriza ou coceira nos olhos?	Isso é sugestivo de uma rinite alérgica
Alguma mudança hormonal?	Gravidez, menstruação, contraceptivos orais e hipotireoidismo podem desencadear sintomas de rinite
Você utiliza descongestionantes tópicos nasais de venda livre?	Uso prolongado de descongestionantes nasais efeito rebote provocando piora da congestão (rinite medicamentosa)
Você usa alguma outra medicação?	Preste atenção especial no uso de betabloqueadores, aspirina ou antinflamatórios não hormonais

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, com antibióticos na RSA pós-viral não revelou benefício da prescrição de antibióticos nesses pacientes (para detalhes, consulte os capítulos 4.6.3.3. e 4.6.3.4.). Conclusivamente, destaca-se a seleção cuidadosa de pacientes com RSAB que poderiam responder à antibioticoterapia, para evitar o uso indevido de antibióticos e efeitos colaterais relacionados.

Geralmente, a rinossinusite aguda (RSA) é predominantemente viral, com uma pequena porcentagem (0,5-2,0%) progredindo para infecção bacteriana secundária[21]. Os antibióticos são eficazes em um grupo de pacientes adultos com sintomas e sinais fortemente sugestivos de RSAB (veja acima). Embora os dados disponíveis sejam limitados, parece que especialmente a amoxicilina / penicilina (beta-lactâmicos) é eficaz (para obter detalhes, consulte o capítulo 4.6.3.1.). Dados muito limitados sobre o efeito dos antibióticos no RSAB em crianças não revelaram diferença significativa em relação ao placebo, ao mesmo tempo em que mostram uma porcentagem significativamente maior de efeitos adversos (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.3.2.).

Antibióticos não devem ser obtidos sem receita médica ou indicação baseada em evidências.

Quanto ao EP3OS publicado em 2007, Jorgensen e colaboradores em 2013 relataram uma divergência entre as recomendações europeias e a prática de prescrição de antibióticos na RSA[22]. Assim, deve-se fazer um esforço para implementar a prescrição racional de antibióticos, seguindo as diretrizes relevantes na prática diária de todos os profissionais de saúde.

O uso inadequado de antibióticos para tratar infecções do trato respiratório superior (IVAS) é um problema global de saúde pública. Tem implicações em relação ao custo do tratamento e ao desenvolvimento de resistência a agentes antimicrobianos. A maioria das IVAS é de origem viral, autolimitada e resolve na mesma quantidade de tempo com ou sem um antibiótico; isso é antibiótico, não aceleram a recuperação e não previnem doenças mais graves[23-25].

Antibióticos não devem ser obtidos sem receita médica ou indicação baseada em evidências.

Apesar do fato de que a distribuição de antibióticos sem receita médica é proibida por lei e estruturas legais em muitos países, uma grande quantidade de antibióticos é dispensada sem receita médica em todo o mundo[26-36]. Isso se refere particularmente aos países em desenvolvimento nos quais falta a regulamentação da própria distribuição de medicamentos ou aplicação da regulamentação. As farmácias comunitárias foram relatadas como importantes locais de fornecimento sem receita de antibióticos[37-40]. Recentemente, Auta et al., uma revisão sistemática com metanálise do fornecimento não prescrito de antibióticos em farmácias comunitárias em todo o mundo. (2019), levando em consideração estudos relevantes publicados de janeiro de 2000 a setembro de 2017[41]. Os estudos incluídos na revisão foram originários de

24 países, dos quais 23 classificaram antibióticos como medicamentos sujeitos a receita médica. Os resultados revelaram que a proporção total de oferta de antibióticos sem receita médica é de 62%. Globalmente, a extensão do fornecimento de antibióticos sem receita médica, mediante solicitação do paciente e após a recomendação da equipe da farmácia comunitária, foi de 78% e 58%, respectivamente. Destacou-se que antibióticos eram comumente fornecidos em casos de condições agudas e autolimitantes, incluindo infecções do trato respiratório superior (IVAS) para as quais a proporção combinada foi de 67%. Verificou-se que as penicilinas são os antibióticos mais frequentemente dispensados para indicações de IVAS (amoxicilina e ácido amoxicilina-clavulânico, seguidos pelo antibiótico macrolideo azitromicina).

A prática da administração de antibióticos para infecções do trato urinário em farmácias comunitárias continua, especialmente em países de baixa e média renda

Além da venda irracional de antibióticos não prescritos a pedido do paciente, a automedicação também se refere ao uso de sobras guardadas de antibióticos / compartilhados[37-39, 42-45], levando a uma alta taxa de uso indevido e cursos incompletos de antibióticos. Maior incidência de automedicação com antibióticos é encontrada em países de baixa e média renda[46]. Uma pesquisa populacional realizada em 2007 em 19 países europeus revelou que a experiência anterior com o uso prescrito de antibióticos para infecções do trato urinário aumentou a probabilidade de automedicação com restos de antibióticos para sintomas semelhantes[43]. Portanto, no caso de não consultar um médico, o paciente deve consultar um farmacêutico sobre a terapia adequada para sintomas de IVAS, a fim de evitar o uso inadequado de antibióticos.

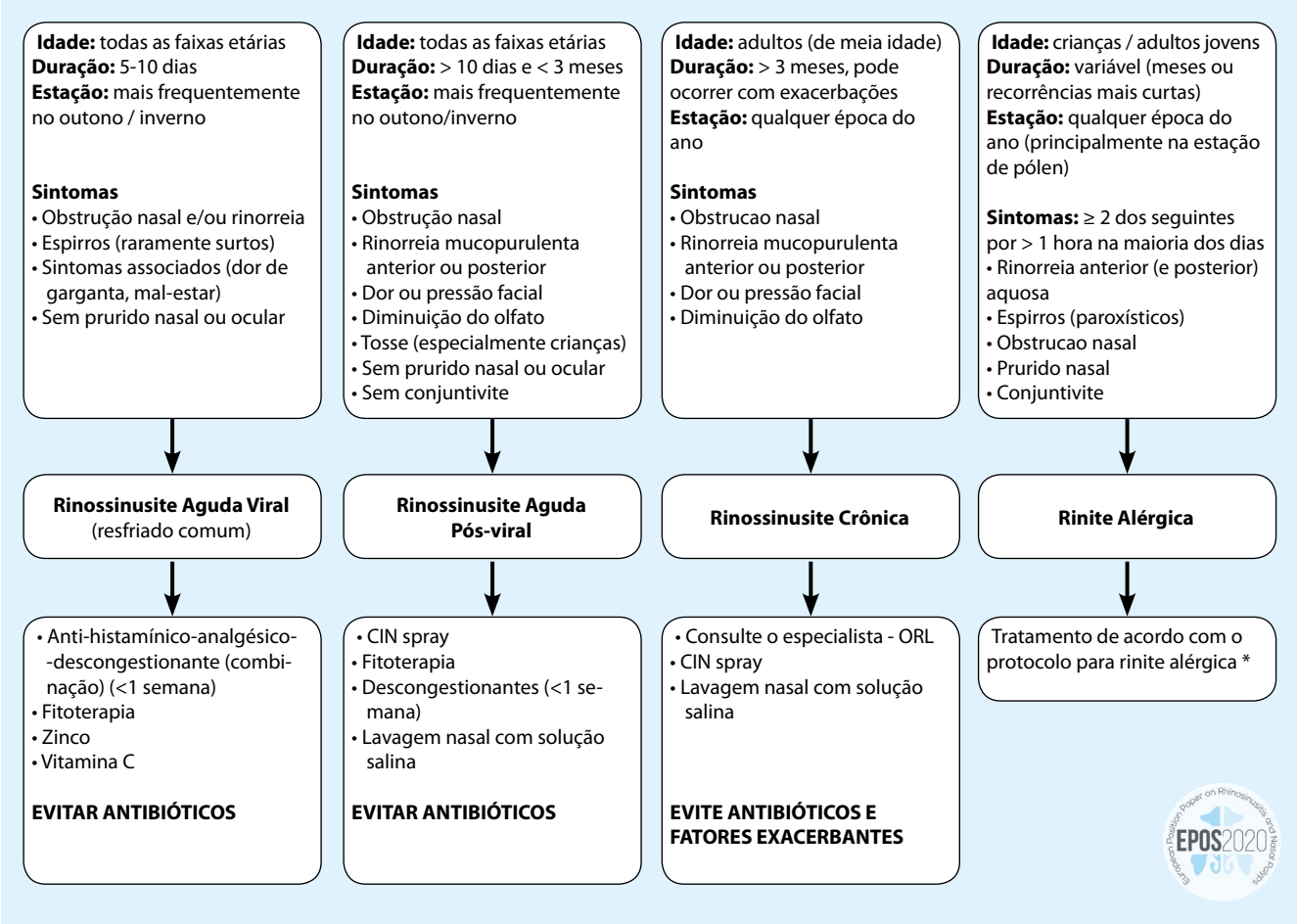
O uso extensivo de antibióticos não prescritos aumenta o risco de antibioticoterapia imprudente de infecções virais, condições agudas e autolimitantes e, por outro lado, antibioticoterapia inadequada de infecções bacterianas, referindo-se à seleção inadequada de antibióticos, dose e a duração da terapia. Tal prática aumenta o risco de resistência microbiana, particularmente no caso de antibióticos de amplo espectro. Ao mesmo tempo, o uso inadequado de antibióticos pode resultar em mascaramento do diagnóstico de doenças infecciosas e causar efeitos adversos, como alergias, incluindo reações anafiláticas, interações medicamentosas e aumento dos custos da terapia medicamentosa[24].

A aplicação das leis que proíbem a dispensação de antibióticos sem receita médica é certamente necessária para reduzir a extensão do uso irracional de antibióticos. No entanto, deve-se ressaltar que a disponibilidade de antibióticos vendidos sem receita pode contribuir para o acesso oportuno a antibióticos em determinadas circunstâncias, especialmente quando o acesso a serviços de saúde é limitado e as farmácias comunitárias sejam o primeiro (ou mesmo o único) ponto de contato com profissionais de saúde. Em alguns países desenvolvidos, como Canadá, Reino Unido e Nova Zelândia, os farmacêuticos estão autorizados a prescrever e distribuir antibióticos para certas condições definidas - trato urinário não complicado a curto prazo ou infecções cutâneas - redistribuindo a carga de trabalho dos médicos[47]. Os farmacêuticos geralmente são bem instruídos no campo da antibioticoterapia racional[48]. No entanto, a atualização do treinamento/conhecimento dos farmacêuticos em termos de administração antibiótica e protocolos claros de avaliação e tratamento para doenças por IVAS deve servir como suporte para garantir aconselhamento e regime de tratamento adequados, fornecendo acesso oportuno e dispensação racional de antibióticos no ambiente da farmácia. Uma pesquisa transversal recente do pessoal da farmácia comunitária no Sri Lanka revelou uma correlação positiva entre o conhecimento dos farmacêuticos sobre antibióticos (aspecto legal do uso de antibióticos e resistência a antibióticos) e a prática de dispensação de antibióticos[26]. Qualquer reconhecimento das lacunas de conhecimento sobre antibióticos dos farmacêuticos pode servir de base para a elaboração de estratégias educacionais para reduzir o suprimento inadequado de antibióticos e fornecer aconselhamento adequado aos pacientes. O conhecimento e as atitudes dos farmacêuticos em relação à administração não prescrita de antibióticos apresentam pontos muito importantes na administração de antibióticos, particularmente em IVAS que apresentam problemas agudos bastante frequentes, frequentemente relacionados ao uso irracional de antibióticos[49]. Nos países em que os antibióticos estão legal ou ilegalmente disponíveis sem receita médica, os farmacêuticos são os principais atores na restrição da administração de antibióticos apenas aos pacientes que realmente precisam deles[49].

A parceria global de infecção respiratória (GRIP) projetou uma estrutura pentagonal ('cinco P'; isto é, política, paciente, prevenção, farmácia e prescritor) para o manejo não antibiótico de infecções do trato respiratório superior, abordando o problema relacionado à resistência antimicrobiana[49]. Na estrutura mencionada, destacou-se o papel da administração antibiótica dos farmacêuticos como educadores comunitários no uso adequado e racional de antibióticos. Os farmacêuticos estão em posição ideal para administração de antibióticos, uma vez que têm contato com pacientes e prescritores. Portanto, os farmacêuticos podem promover a aderência às diretrizes, resultando em prescrições adequadas e regimes de tratamento ideais, além de aconselhar e educar os pacientes sobre doenças comuns / menores e seu manejo[48]. O envolvimento de farmacêuticos na prestação de serviços de doenças menores representa uma estratégia inovadora que reduz as visitas de pacientes aos médicos de família e permite um maior acesso geral aos cuidados de saúde primários[50, 51]. O farmacêutico, muitas vezes sendo o primeiro ponto de chamada, fornece suporte total no tratamento sintomático dos IVAS, considerando as preferências do paciente e encaminhar o paciente a um médico, se necessário. A equipe da farmácia deve informar o paciente sobre a duração comum da doença, explicando as possibilidades de tratamento sintomático, destacando o fato de que os antibióticos não podem reduzir a gravidade ou a duração dos sintomas[49, 52]. Além de recomendar o regime de dosagem, os farmacêuticos devem informar o doente sobre os possíveis efeitos colaterais do medicamento dispensado[28], descrevem as medidas de prevenção e controle da infecção incluindo higiene da mão e respiratória[53], e fornecer a instrução sobre vias de transmissão de infecção[48].

Nos casos em que os farmacêuticos estão autorizados e em condições de dispensar um antibiótico, além de consultas relacionadas aos sintomas de doenças respiratórias e histórico médico e de medicamentos, eles devem fazer perguntas relacionadas à alergia e ao estado gravídico antes da administração do antibiótico, garantindo a eficácia e segurança da administração de antibióticos[41]. Informações sobre possíveis interações medicamentosas também devem ser fornecidas. Sempre que distribuir antibióticos, o farmacêutico deve instruir o paciente a concluir o

Figura 10.1.1. Avaliação de rinite e rinossinusite na farmácia comunitária



curso de antibióticos, promovendo a conformidade com o regime de dosagem e a descartar adequadamente qualquer restante antibiótico para reduzir a chance de uso indevido de antibióticos subsequente (por exemplo, automedicação e compartilhamento de antibióticos)[48].

A prescrição e administração de antibióticos são influenciadas por uma combinação de fatores como o conhecimento e a atitude dos profissionais de saúde e as expectativas dos pacientes/pais relacionadas à antibioticoterapia[54, 55]. Observou-se uma diminuição nas taxas de dispensação de antibióticos devido à implementação de políticas de medicamentos destinadas a racionalizar o uso de antibióticos, suporte eletrônico a decisões, campanhas de conscientização, intervenções educacionais ou intervenções multifacetadas em diferentes partes do mundo[28, 56-60], indicando a justificativa para a continuação de tais iniciativas. A prescrição tardia de antibióticos também foi reconhecida como uma abordagem bem-sucedida, com o objetivo de reduzir a taxa de uso de antibióticos para infecções do trato respiratório[61-64]. Os farmacêuticos estão em condições de fornecer suporte total aos pacientes quando recebem uma prescrição tardia. Testes no local de atendimento[13] e ferramentas de tomada de decisão compartilhadas com antibióticos[65] tem o potencial de ajudar os farmacêuticos a reduzir o uso desnecessário de antibióticos. No entanto, as habilidades de comunicação desenvolvidas são de grande importância para os farmacêuticos, para promover mudanças comportamentais nos pacientes, aumentando seus conhecimentos e mudando sua atitude em relação ao uso de antibióticos[49].

10.3 Tratamento de rinite e rinossinusite na farmácia

A RSA viral (resfriado comum) e a rinossinusite aguda pós-viral podem ser prontamente gerenciadas na farmácia comunitária, começando com alívio sintomático (Figura 10.1.1.) Com o uso adicional de corticosteroides tópicos[66]. Apenas uma revisão sistemática que conhecemos abordou os benefícios do aumento da ingestão de líquidos durante uma infecção respiratória aguda. Esta revisão de Guppy (2011[67] não relatou evidências a favor ou contra esse conselho, implicando a necessidade de mais estudos sobre esse assunto. É importante considerar que os interesses, necessidades e prioridades dos profissionais podem não coincidir com os do paciente, e diferentes pacientes podem exigir diferentes abordagens de gestão[68]. A autogerenciamento do paciente pode ser aprimorada ainda mais através do fornecimento de informações e feedback regular e de suporte. Alguns estudos identificaram a frustração dos pacientes com tratamento inadequado e falta de cuidados coordenados[69]. A tomada de decisão compartilhada eficaz mostrou melhorar a adesão e levar a melhores resultados em doenças respiratórias crônicas, como asma[70], e também pode ser uma estratégia valiosa nesse cenário. Além disso, no atendimento integrado centrado no paciente, o farmacêutico comunitário pode atuar como uma ponte entre o

atendimento primário (GP) e o atendimento secundário (atendimento especializado).

10.3.1 Medicação sem receita (OTC)

Pacientes com sintomas das vias aéreas superiores dependem de automedicação e/ou tratamento sem receita médica para lidar com os primeiros sintomas da RSA ou durante a exacerbação aguda da RSC[2]. Quando for apropriado, a automedicação pode ser benéfica em termos de envolvimento significativo do paciente e benefícios econômicos[71]. No entanto, os pacientes com exacerbações agudas de RSC devem consultar seu médico e não devem usar medicamentos de venda livre.

Os medicamentos de venda livre podem ser vendidos diretamente a pacientes sem receita médica e são selecionados pelas agências reguladoras para garantir que sejam seguros e eficazes quando usados sem orientação médica. No entanto, alguns medicamentos de venda livre só podem ser dispensados após uma avaliação do paciente por um farmacêutico e após a orientação do paciente.

10.3.1.1 Corticosteroides intranasais

Em pacientes com sintomas de rinossinusite crônica, os corticosteroides intranasais são a base e há necessidade de adesão a longo prazo à terapia[72]. Os corticosteroides intranasais também podem ser recomendados para pacientes com rinossinusite pós-viral aguda, se uma redução dos sintomas for considerada necessária. Por outro lado, atualmente, não há evidências para apoiar o uso de corticosteroides intranasais para alívio sintomático do resfriado comum.

Todos os corticosteroides intranasais disponíveis são eficazes no controle dos sintomas, embora o furoato de mometasona, o propionato de fluticasona e o furoato de fluticasona sejam geralmente preferidos por razões de segurança[11], porque apresentam biodisponibilidade negligenciável e menor potencial de causar efeitos colaterais. Além disso, eles exigem apenas o uso uma vez ao dia. Como tal, a diferenciação do produto envolve fatores como o custo, a facilidade de dosagem, o estado de medicação de venda livre, e problemas sensoriais, tais como aroma e sabor, que podem afetar preferências do paciente[73-75]. Os pacientes devem estar cientes dos efeitos colaterais comuns que podem esperar e dos efeitos colaterais graves que devem relatar ao seu farmacêutico e médico[76]. Na maioria dos países desenvolvidos, os medicamentos intranasais que contêm fluticasona são classificados como OTC e podem ser dispensados com orientação de farmacêuticos (para obter detalhes, consulte os capítulos 4.6.2., 4.6.4. e 6.1.5.).

10.3.1.2 Outros medicamentos sem receita médica para o tratamento da RSA

O uso de outros tratamentos médicos sem receita médica, como descongestionantes, analgésicos, antihistamínicos e medicamentos à base de plantas é comumente relatado[77-79] e foi avaliado no capítulo 4.4. (RSA). Para resfriado comum muitos medicamentos de venda livre estão disponíveis. Anti-histamínicos, analgésicos (paracetamol ou NDAIDs) e descongestionantes isoladamente ou como combinação têm algum benefício geral em adultos e crianças mais velhas com resfriado comum. Esses benefícios devem ser pesados contra o risco de efeitos adversos. Não há evidências de eficácia em crianças pequenas.

10.3.1.2.1 Descongestionantes nasais

Demonstrou-se que o descongestionante nasal (vasoconstritor) é capaz de reduzir os sintomas de bloqueio nasal. No entanto, o uso de descongestionantes é sintomático e geralmente não influencia o curso da doença; além disso, devem ser utilizados apenas no curto prazo[80].

10.3.1.2.2. Zinco

O zinco administrado como pastilhas de acetato de zinco ou gluconato de zinco a uma dose>= 75 mg/dia e tomado dentro de 24 horas após o início dos sintomas reduz significativamente a duração do resfriado comum. Para aqueles que pensam em usar zinco, recomenda-se usá-lo nesta dose durante todo o frio (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.2.16.).

10.3.1.2.3 Fitoterápicos (exceto Echinacea)

Alguns medicamentos fitoterápicos (excluindo Echinacea) como BNO1016 (Sinupret) (tanto resfriado comum quanto RSA pós-viral), Cineole (resfriado comum), extrato de Andrographis paniculata SHA-10 (resfriado comum), mirtol (RSA pós-viral) e extratos de pelargonium (RSA pós-viral) têm impacto significativo nos sintomas de resfriado comum e/ou pós-viral sem importante eventos adversos (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.2.17.).

10.3.1.2.4 Echinacea

As preparações de plantas de Echinacea são amplamente utilizadas para a prevenção e tratamento de resfriados comuns. No entanto, uma revisão sistemática da Cochrane de 2014 por Karsch-Völk[81] concluiu após analisar 24 ensaios duplo-cegos com 4631 participantes, que a maioria dos produtos da Echinacea não é eficaz. Alguns produtos da Echinacea tiveram algum possível benefício fraco, porém os efeitos potenciais foram de relevância clínica questionável (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.2.15.)

10.3.1.2.5 Vitamina C

Dado o efeito consistente da vitamina C na duração e gravidade dos resfriados em estudos regulares de suplementação e o baixo custo e segurança, pode valer a pena para pacientes com resfriado comum testar individualmente se a vitamina C terapêutica é benéfica para eles[82]. (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.2.12.).

10.3.1.2.6 Produtos homeopáticos

Os produtos homeopáticos têm sido utilizados para o tratamento de infecções agudas do trato respiratório em crianças e adultos. Uma revisão sistemática de Hawke teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de medicamentos homeopáticos orais em comparação com placebo ou terapia convencional para prevenir e tratar infecções respiratórias agudas em crianças[83]. Após análise de oito ensaios clínicos randomizados envolvendo 1562 crianças, os autores não relataram benefícios significativos dos produtos homeopáticos em comparação com o placebo na recorrência da infecção ou nas taxas de cura em crianças[83]. Nenhum estudo semelhante foi encontrado para o uso de produtos homeopáticos em adultos com infecções do trato respiratório. Encontramos um estudo avaliando o efeito da homeopatia (Sinfrontal) na rinossinusite pós-viral aguda, mostrando uma redução significativa dos sintomas e melhora radiográfica em comparação ao placebo (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.13).

10.3.1.2.7 Medicamentos sem benefícios comprovados no tratamento da RSA

Alguns medicamentos demonstraram ser ineficazes (por exemplo, homeopatia, inalação de vapor ou antibióticos) e, às vezes, até prejudiciais. Exemplos são o uso de mucolíticos (não eficazes e até prejudiciais em crianças pequenas) e antibióticos em quase todas as formas de RSA (não eficazes e prejudiciais, não apenas na produção de efeitos colaterais no paciente individual, mas também no aumento da resistência antimicrobiana).

Os tratamentos com medicamentos de venda livre para os sintomas comuns de resfriado e rinossinusite (associações analgésicas, descongestionantes, antihistamínicos, expectorantes e supressores da tosse) não foram adequadamente estudados em crianças, especialmente crianças menores de seis anos, e não devem ser rotineiramente aconselhados sem indicação médica[84-88].

10.3.1.3 Medicação OTC para a prevenção da RSA

Alguns medicamentos e medidas OTC demonstraram reduzir a incidência de RSA.

A eficácia e segurança dos probióticos na prevenção de infecções respiratórias agudas foram avaliadas em uma revisão sistemática realizada por Hao em 2015. Os autores relatam que os probióticos em geral são melhores que o placebo na prevenção de infecções agudas[89], no entanto, a qualidade da evidência foi baixa. Além disso, é preciso ter em mente que diferentes cepas de probióticos estão disponíveis e podem ser administradas usando diferentes preparações farmacêuticas (para detalhes, consulte o capítulo 4.6.2.11).

O exercício regular e de intensidade moderada pode afetar a prevenção do resfriado comum.

Os resultados de ensaios individuais de profilaxia com preparações de plantas de Echinacea mostram consistentemente tendências positivas (se não significativas), embora os efeitos potenciais sejam de relevância clínica questionável.

Não há resultados conclusivos para apoiar o uso de vacinas na prevenção do resfriado comum em pessoas saudáveis. Em relação à suplementação profilática de zinco, atualmente nenhuma recomendação firme pode ser feita devido a dados insuficientes.

10.3.1.4. Irrigação salina

Pacientes com rinossinusite geralmente usam soluções salinas nasais para melhorar os sintomas. Existem várias opções disponíveis na farmácia comunitária: hipotônica, isotônica ou hipertônica; nebulização com baixo volume e irrigação de grande volume; A irrigação nasal funciona afinando e removendo o muco, eliminando proteínas que causam inflamação e liberando irritantes e bactérias das cavidades do nariz e dos seios paranasais. Recomenda-se a irrigação com soro fisiológico isotônico ou ringer lactato,, mas não há dados suficientes para mostrar que um grande volume é mais eficaz que um spray nasal ou que a temperatura da solução influencia o resultado.

Na RSA, a maioria dos estudos não encontrou diferença entre o tratamento com solução salina nasal e o controle, mas um estudo maior em crianças sugere que a irrigação com solução salina nasal tem benefícios para aliviar os sintomas da RSA (para obter detalhes, consulte o capítulo 4.6.2.9). Na RSC a irrigação com solução salina nasal é considerada um aspecto importante do tratamento, melhorando a função da mucosa nasal (para detalhes, consulte o capítulo 6.1.11.) E deve ser recomendada. No caso de pacientes com rinite alérgica, a irrigação com solução salina pode reduzir a gravidade da doença relatada pelo paciente quando comparada à ausência de irrigação em até três meses, mas não há dados disponíveis para quaisquer resultados além desse período[90].

10.3.2 Aderência

A adesão ao medicamento é definida como participação ativa, cooperativa e voluntária do paciente, seguindo as recomendações de um profissional de saúde. A volição e autonomia pessoais e a competência percebida estão positivamente relacionadas aos comportamentos ideais de autogestão da saúde, como adesão medicamentosa. Especialmente nas rinossinusites crônicas, os pacientes podem estar preocupados com os possíveis efeitos colaterais dos medicamentos tomados a longo prazo.

A adesão em ensaios clínicos randomizados é alta, mas não reflete a situação da vida real[91-93]. Na vida real, a adesão ao tratamento é baixa, especialmente em doenças leves/moderadas, em que os pacientes usam "sob demanda" em vez de tratamento contínuo[94]. A não adesão aos medicamentos é um grande obstáculo para a prestação eficaz de cuidados de saúde. Uma melhor adesão pode reduzir a carga de doenças não controladas e melhorar os resultados clínicos. Os farmacêuticos comunitários estão em uma posição única para ajudar a mitigar o alto risco de descontinuação de medicamentos e não adesão à terapia; eles melhoram a adesão de pacientes que iniciam novas terapias e continuam os regimes existentes. No caso especial de esteroides intranasais, os pacientes devem ser informados de que o benefício total pode não ser evidente por duas semanas. Os pacientes devem ser encorajados a continuar usando seus medicamentos e aconselhados sobre a técnica de administração apropriada para formulações intranasais (especialmente para evitar o septo nasal). Recomenda-se cuidado especial ao usar descongestionantes nasais; o farmacêutico deve enfatizar que esse medicamento deve ser usado apenas a curto prazo para aliviar a congestão, pois o uso prolongado pode levar à rinite medicamentosa[80]. De acordo com os relatórios anuais da PGEU (Grupo Farmacêutico da União Europeia) de 2017 e 2018, 53% de todos os países respondentes indicaram que fornecem análises de medicamentos do tipo 2, que envolvem uma consulta estruturada e privada entre o farmacêutico e o paciente e se concentram em questões de adesão e uso seguro, eficaz e racional de medicamentos. Além disso, os farmacêuticos estão envolvidos em programas de gerenciamento de doenças e são os primeiros prestadores de aconselhamento e medicamentos de venda livre para doenças de inverno, como resfriados, distúrbios otorrinolaringológicos e influenza[7]. Além de fornecer conselhos terapêuticos e educacionais na linha de base, os farmacêuticos desempenham um papel crucial no acompanhamento e monitoramento dos pacientes[95]. Serviços comunitários estruturados de farmácia, envolvendo avaliação de pacientes, recomendações de tratamento individualizadas e acompanhamento, podem ser interessantes nesse cenário[96]. É importante revisar o plano de tratamento recomendado em intervalos regulares e avaliar as técnicas de adesão e administração.

Os folhetos informativos do paciente devem ser entregues aos pacientes como um complemento para uma boa comunicação. Os folhetos devem reforçar as recomendações sobre tratamento

farmacológico e não farmacológico, técnicas de administração e fornecer contatos em caso de dúvida.

Muitos aplicativos e serviços de telefonia móvel estão disponíveis para ajudar as pessoas a tomar seus medicamentos / para melhorar a adesão aos medicamentos[97-100]. No entanto, uma metanálise constatou que a maioria deles não possuía muitas das características desejáveis e apresentava baixa qualidade[97]. No entanto, aplicativos móveis com recursos de automonitoramento e adesão à medicação podem ajudar no autogerenciamento e melhorar o controle do paciente sobre sua doença[99, 101, 102].

O mySinusitisCoach é um aplicativo registrado como dispositivo médico de classe I que permite que os pacientes monitorem os sintomas de rinossinusite e seu impacto nos sintomas das vias aéreas inferiores, na qualidade do sono e na vida diária. Também fornece informações longitudinais sobre o controle da doença e a adesão à terapia pelo profissional de saúde[103].

O MASK é um aplicativo para pacientes com rinite alérgica para rastrear seus sintomas nasais, oculares ou pulmonares e compartilhá-los com seus profissionais de saúde[94].

10.4 Quando e como encaminhar a um médico ou especialista (ENT)

A rinossinusite viral e pós-viral aguda pode ser tratada de forma sintomática e no caso de rinossinusite pós-viral com CIN spray, como descrito acima. Alguns sinais e sintomas são indicativos de uma doença grave ou de emergência e requerem encaminhamento urgente para um médico otorrinolaringologista ou para os serviços de emergência (Quadro 1). As complicações orbitais e neurológicas são consideradas emergências.

Quadro 1. Sinais e sintomas de emergência ou doença grave (adaptado de EPOS2012 [21]).

- Edema/eritema periorbital
- Proptose
- Visão dupla
- Oftalmoplegia
- Redução da acuidade visual
- Dor de cabeça frontal unilateral ou bilateral grave
- Inchaço frontal
- Sinais neurológicos (sinal de meningite)
- Rebaixamento do nível de Consciência (sinal de meningite)

Além disso, os pacientes devem ser encaminhados a um médico se a paciente estiver grávida, tiver asma, apresentar sinais de dispneia, estiver imunocomprometida ou estiver em uso de qualquer medicamento que possa estar causando os sintomas (aspirina, AINH, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, alfa bloqueadores, bloqueadores beta). Pacientes com sintomas persistentes de rinossinusite apesar do tratamento adequado, técnica correta e adesão devem ser motivo de especial preocupação[11].

Em rinossinusite crônica, esse encaminhamento a um médico deve ser considerado em caso de sintomas não controlados, apesar do tratamento com CIN spray[19, 104].

10.5 Conselhos aos farmacêuticos sobre como explicar aos pacientes como usar medicamentos

10.5.1 Sprays nasais

Os farmacêuticos têm um papel muito importante na implementação do uso eficiente de spray nasal em pacientes com rinite e rinossinusite, contribuindo assim para o tratamento adequado, alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida do paciente. O papel dos farmacêuticos se torna ainda mais acentuado na era das trocas de corticosteroides intranasais com prescrição ou OTC sprays[66, 68].

Todos os produtos de spray nasal incluem instruções sobre o uso adequado nos folhetos de informações do paciente. No entanto, recomenda-se que os farmacêuticos demonstrem aos pacientes como usar um spray nasal adequadamente usando um dispositivo placebo[19]. Ensinar aos pacientes a técnica adequada de administração de spray pode melhorar a eficácia do medicamento, reduzir a probabilidade de efeitos colaterais e aumentar a adesão/ do paciente[7, 105, 106].

As instruções disponíveis nos folhetos de informações do paciente relacionadas ao uso de sprays nasais diferem entre si em termos de posição recomendada da cabeça, direção do spray nasal dentro da narina, padrão respiratório durante a pulverização e fechamento da narina livre.

O grupo diretor do EPOS2020 aconselha:

- Preparar o frasco antes do primeiro uso.
- Agitar o frasco antes da pulverização. Como a maioria dos corticosteroides nasais é formulada em suspensões geralmente contendo agentes tixotrópicos que aumentam a viscosidade. A agitação do frasco antes do uso diminui a viscosidade da suspensão do medicamento, permitindo a criação de névoa fina por pulverização[107, 108], necessária para obter uma deposição apropriada no nariz.
- Assoar o nariz antes de usar o spray.
- Mantenha a cabeça na posição vertical.
- Segure o spray na mão oposta em relação à narina na qual o spray deve ser aplicado[109, 110]. Dessa forma, o spray é direcionado para longe do septo, reduzindo a possibilidade de epistaxe e, em casos excepcionais, mesmo de perfuração[106, 111]. Em uma pesquisa com pacientes em uso de corticosteroide intranasal, foi demonstrado que a técnica ipsilateral resultou em incidência quatro vezes maior de epistaxe e três vezes maior em parar o uso de corticosteroide intranasal em comparação com a técnica contralateral[106].
- Inspire devagar ou suavemente durante a pulverização.
- Não feche a narina oposta para evitar empurrar o septo ao lado do spray Nos casos em que são recomendadas irrigações salinas nasais, o paciente deve ser aconselhado a realizá-las antes da administração tópica de spray, para não enxaguar o medicamento pelo nariz[112].

Atenção especial deve ser dada a pacientes com certas limitações físicas, como artrite ou doença de Parkinson, e pacientes incapazes de coordenar o padrão respiratório recomendado com a administração de spray, pois podem ter dificuldades em usar alguns dispositivos de spray nasal[113, 114]. Enquanto faltam dados sobre dispositivos de pulverização nasal, uma revisão sistemática sobre erros críticos do inalador em pacientes com asma e DPOC revelou um aumento na frequência de erros de manipulação em relação

à idade, comorbidades, educação e classe socioeconômica[115]. Um estudo prospectivo e randomizado controlado em crianças de cinco a 16 anos com rinite alérgica intermitente ou persistente moderada a grave mostrou competência significativamente maior no uso de spray de corticosteróide intranasal em crianças ensinadas com desenho animado, em relação à apresentação oral sem demonstração[116], indicando a necessidade de cuidados especiais e abordagem nessa população. O mesmo estudo sugeriu repetir o procedimento de ensino periodicamente para garantir o uso correto a longo prazo do spray nasal.

No caso de sprays nasais de corticosteroides, além das instruções sobre a técnica de administração apropriada, o farmacêutico deve fornecer ao paciente explicações relacionadas ao perfil clínico de eficácia dos corticosteroides, incluindo atraso no início da ação (12h) e eficácia máxima atingida em dias ou semanas[117]. Os pacientes devem ser instruídos a usar corticosteroides intranasais regularmente, a fim de manter o controle dos sintomas e não aplicar a abordagem conforme necessário[68].

10.5.2 Gotas nasais

As gotas nasais estão disponíveis em recipientes de doses múltiplas e doses únicas. Como os sprays nasais, as gotas nasais são dispensadas com recomendações sobre seu uso, fornecidas nos folhetos de informações ao paciente. A maioria dos fabricantes recomenda administrar quedas na posição de cabeça para trás, obtidas facilmente estendendo o pescoço. No entanto, evidências de pesquisa apoiam a administração de gotas nasais na posição de cabeça para baixo[118, 119], mais facilmente alcançada pendurando-se na beira da cama (posição de Mygind)[120] ou deitado de lado na posição de cabeça para baixo (posição Ragan) com a droga sendo administrada na narina inferior[121, 122]. A posição de Mygind demonstrou facilitar a administração de gotas, enquanto a posição de Ragan foi relatada como mais confortável para o paciente[121]. Krinsky et al. recomende a posição de Mygind (ou seja, deitado na cama com a cabeça inclinada para trás e para fora da cama), inclinando a cabeça suavemente de um lado para o outro, após a administração de gotas na narina[123].

A entrega efetiva de gotas no epitélio olfativo (por exemplo, no tratamento da anosmia) pode ser alcançada adotando a posição Kaiteki, ou seja, deitado de um lado com a cabeça inclinada para baixo 20-30° e o queixo voltado para cima 20-40°, com as gotas sendo administradas na narina superior visando a margem superior da mucosa septal nasal e mantendo a posição por 30 segundos[124].

Como a penetração dos seios paranasais por sprays e gotas nasais é mínima, mesmo em pacientes operados[125, 126], muitos rinologistas agora aconselham a combinação de gotas nasais com irrigação salina. O uso de um volume maior resulta em melhor penetração nos seios e essa combinação tem se mostrado mais eficaz que o spray nasal[127]. Se é mais eficaz que as gotas nasais, é necessário investigar mais.

Para minimizar o risco de disseminação de infecções, os pacientes devem ser aconselhados a não compartilhar dispositivos de administração nasal[128]. Uma técnica proposta para o uso de sprays nasais e gotas nasais fornecidas pelo grupo EPOS é apresentada na Tabela 10.5.1. No entanto, deve-se salientar que o padrão de deposição de fármacos na cavidade nasal, além da técnica de administração, depende também das propriedades da formulação nasal, do volume da dose aplicada, do desempenho do dispositivo de administração, das diferenças anatômicas individuais e das condições patológicas. Portanto, é difícil chegar a conclusões definitivas e identificar uma melhor técnica geral para administração de medicamentos nasais[125, 126].

Tabela 10.5.1. Técnica proposta para o uso de sprays nasais e gotas nasais-EPOS2020.

Medicamentos nasais	Antes da administração de spray / gotas	Posição da cabeça	Direção da ponta do pulverizador / conta-gotas	Narina livre	Administração de spray / gotas e padrão de respiração durante a administração de spray / gotas	Após administração de spray / gotas
Spray nasal	1. Assoar suavemente o nariz. 2. Agite o spray nasal vigorosamente. 3. Remova a tampa.	4. Mantenha a cabeça na posição vertical.	5. Insira cuidadosamente a ponta do spray em uma narina. 6. Aponte a ponta do spray para longe do septo nasal; use a mão direita para pulverizar a narina esquerda e vice-versa, para direcionar o spray para longe do septo.	7. NÃO feche a narina que não está recebendo o medicamento.	8. Enquanto respira lentamente, ative o spray 9. Aplique o número de sprays recomendados pelo médico.	10. Retire o bico do spray e expire pela boca. 11. Repita as etapas de administração do spray na outra narina. 12. O bico de pulverização deve ser limpo de acordo com as instruções do produto e a tampa recolocada.
Gotas nasais	1. Assoar suavemente o nariz. 2. Agite o recipiente das gotas.	3. Deite-se em decúbito dorsal, com a cabeça fora da cama e o queixo sendo o ponto mais alto da cabeça.			4. Enquanto respira normalmente, instile as gotas em cada narina de acordo com as instruções do produto.	5. Mantenha a posição por dois minutos após a instilação da gotas. 6. O conta-gotas deve ser limpo de acordo com as instruções do produto.

Referências

1. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Management of allergic rhinitis in the community pharmacy: identifying the reasons behind medication self-selection. Pharm Pract (Granada) 2018;16:1332.
2. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. The Burden of Rhinitis and the Impact of Medication Management within the Community Pharmacy Setting. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1717-25.
3. McKeirnan KC, Garrelts MacLean L. Pharmacist, physician, and patient opinions of pharmacist-treated minor ailments and conditions. J Am Pharm Assoc (2003) 2018;58:599-607.
4. Cvetkovski B, Tan R, Kritikos V, et al. A patient-centric analysis to identify key influences in allergic rhinitis management. NPJ Prim Care Respir Med 2018;28:34.
5. Garcia-Cardenas V, Armour C, Benrimoj SI, Martinez-Martinez F, Rotta I, Fernandez-Llimos F. Pharmacists' interventions on clinical asthma outcomes: a systematic review. Eur Respir J 2016;47:1134-43.
6. Zhong H, Ni XJ, Cui M, Liu XY. Evaluation of pharmacist care for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pharm 2014;36:1230-40.
7. Arsoy G, Varis A, Saloumi LM, Abdi A, Basgut B. Insights on Allergic Rhinitis Management from a Northern Cyprus Perspective and Evaluation of the Impact of Pharmacist-Led Educational Intervention on Patients' Outcomes. Medicina (Kaunas) 2018;54.
8. Tan R, Cvetkovski B, Kritikos V, et al. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: a global phenomenon. Asthma Res Pract 2017;3:8.
9. Mayrhuber EA, Peersman W, van de Kraats N, et al. "With fever it's the real flu I would say": laypersons' perception of common cold and influenza and their differences - a qualitative study in Austria, Belgium and Croatia. BMC Infect Dis 2018;18:647.
10. Topal E, Bakirtas A, Yilmaz O, et al. Predictive factors to differentiate between allergic and nonallergic rhinitis in children. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4:447-52.
11. Carter A, Dattani N, Hannan SA. Chronic rhinosinusitis. BMJ 2019;364:l131.
12. Thornley T, Marshall G, Howard P, Wilson AP. A feasibility service evaluation of screening and treatment of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. J Antimicrob Chemother 2016;71:3293-9.
13. Llor C, Bjerrum L, Munck A, et al. Access to point-of-care tests reduces the prescription of antibiotics among antibiotic-requesting subjects with respiratory tract infections. Respir Care 2014;59:1918-23.
14. Jayawardena ADL, Chandra R. Headaches and facial pain in rhinology. Am J Rhinol Allergy 2018;32:12-5.
15. Charleston Lt, Strabbing R, Cooper W. Is sinus disease the cause of my headaches? An update on sinus disease and headache. Curr Pain Headache Rep 2014;18:418.
16. Eross E, Dodick D, Eross M. The Sinus, Allergy and Migraine Study (SAMS). Headache 2007;47:213-24.
17. Wu D, Gray ST, Holbrook EH, BuSaba NY, Bleier BS. SNOT-22 score patterns strongly negatively predict chronic rhinosinusitis in patients with headache. International Forum of Allergy & Rhinology. 2019;9:9-15.
18. Workshops Mot. ARIA in the pharmacy: management of allergic rhinitis symptoms in the pharmacy. Allergic rhinitis and its impact on asthma. Allergy 2004;59:373-87.
19. Bosnic-Anticevich S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy": AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Sante) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. Allergy 2018;39.
20. Bertsche T, Nachbar M, Fiederling J, et al. Assessment of a computerised decision support system for allergic rhino-conjunctivitis counselling in German pharmacy. Int J Clin Pharm 2012;34:17-22.
21. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23:3 p preceding table of contents, 1-298.
22. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Currea G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. Scand J Prim Health Care 2013;31:101-5.
23. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013:CD000247.
24. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Makela M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;9:CD006089.
25. Alves Galvao MG, Rocha Crispino Santos MA, Alves da Cunha AJ. Antibiotics for preventing suppurative complications from undifferentiated acute respiratory infections in children under five years of age. Cochrane Database Syst Rev 2016;2:CD007880.
26. Zawahir S, Lekamwasam S, Aslani P. A cross-sectional national survey of community pharmacy staff: Knowledge and antibiotic provision. PLoS One 2019;14:e0215484.
27. Erku DA, Aberra SY. Non-prescribed sale of antibiotics for acute childhood diarrhea and upper respiratory tract infection in community pharmacies: a 2 phase mixed-methods study. Antimicrob Resist Infect Control 2018;7:92.
28. Markovic-Pekovic V, Grubisa N, Burger J, Bojanic L, Godman B. Initiatives to Reduce Nonprescription Sales and Dispensing of Antibiotics: Findings and Implications. J Res Pharm Pract 2017;6:120-5.
29. Yaacoub SG, Lahoud NA, Francis NJ, et al. Antibiotic Prescribing Rate in Lebanese Community Pharmacies: A Nationwide Patient-Simulated Study of Acute Bacterial Rhinosinusitis. J Epidemiol Glob Health 2019;9:44-9.
30. Roque F, Soares S, Breitenfeld L, Figueiras A, Herdeiro MT. Influence of community pharmacists attitudes on antibiotic dispensing behavior: a cross-sectional study in Portugal. Clin Ther 2015;37:168-77.
31. Zapata-Cachafeiro M, Gonzalez-Gonzalez C, Vaquez-Lago JM, et al. Determinants of antibiotic dispensing without a medical prescription: a cross-sectional study in the north of Spain. J Antimicrob Chemother 2014;69:3156-60.
32. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: A systematic review. The Lancet Infectious Diseases 2011;11:692-701.
33. Mohamed Ibrahim MI, et al.,. Do community pharmacists in Qatar manage acute respiratory conditions rationally? A simulated client study. J of Pharmaceutical Health Services Research 2018;9:33-9.
34. Alhomoud F, Aljamea Z, Almahasnah R, Alkhalifah K, Basalelah L, Alhomoud FK. Self-medication and self-prescription with antibiotics in the Middle East-do they really happen? A systematic review of the prevalence, possible reasons, and outcomes. Int J Infect Dis 2017;57:3-12.
35. Okuyan B, Savan M, Izzettin F, Sancar M. Evaluation of rational antibiotic dispensing in the community pharmacy setting: A simulated patient study. ACTA Pharmaceutica Sciencia 2017;55:7.
36. Kibuule D, Kagoya HR, Godman B. Antibiotic use in acute respiratory infections in under-fives in Uganda: findings and implications. Expert Rev Anti Infect Ther 2016;14:863-72.
37. Berzanskyte A, Valinteliene R, Haaijer-Ruskamp FM, Gurevicius R, Grigoryan L. Self-medication with antibiotics in Lithuania. Int J Occup Med Environ Health 2006;19:246-53.
38. Skliros E, Merkouris P, Papazafiropoulou A, et al. Self-medication with antibiotics in rural population in Greece: a cross-sectional multicenter study. BMC Fam Pract 2010;11:58.
39. Tomas A, Paut Kusturica M, Tomic Z, et al. Self-medication with antibiotics in Serbian households: a case for action? Int J Clin Pharm 2017;39:507-13.
40. Arunkumar, Kumar, Vembu, Abirami. CONSUMPTION OF ANTIBIOTICS AS SELF-MEDICATION FROM OVER-THE-COUNTER PURCHASE: AN EMPIRICAL STUDY ARUNKUMAR. Asian J of Pharmaceutical and Clinical Research 2017;10:82.
41. Auta A, Hadi MA, Oga E, et al. Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: A systematic review and meta-analysis. J Infect 2019;78:8-18.
42. Olczak A, Grzesiowski P, Hryniewicz W, Haaijer-Ruskamp FM. [Self-medication with antibiotics in Poland]. Pol Merkur Lekarski 2006;20:151-4.
43. Grigoryan L, Burgerhof JG, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Is self-medication with antibiotics in Europe driven by prescribed use? J Antimicrob Chemother 2007;59:152-6.
44. Sawair FA, Baqain ZH, Abu Karaky A, Abu Eid R. Assessment of self-medication of antibiotics in a Jordanian population. Med Princ Pract

2009;18:21-5.
45. Zoorob R, Grigoryan L, Nash S, Trautner BW. Nonprescription Antimicrobial Use in a Primary Care Population in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2016;60:5527-32.
46. Torres NF, Chibi B, Middleton LE, Solomon VP, Mashamba-Thompson TP. Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review. Public Health 2019;168:92-101.
47. (FIP) IPF. Fighting Antimicrobial Resistance: The Contribution of Pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation 2015.
48. Essack S, Bell J, Shephard A. Community pharmacists-Leaders for antibiotic stewardship in respiratory tract infection. J Clin Pharm Ther 2018;43:302-7.
49. Essack S, Pignatari AC. A framework for the non-antibiotic management of upper respiratory tract infections: towards a global change in antibiotic resistance. Int J Clin Pract Suppl 2013, 10.1111/ijcp.12335:4-9.
50. Aly M, Garcia-Cardenas V, Williams K, Benrimoj SI. A review of international pharmacy-based minor ailment services and proposed service design model. Res Social Adm Pharm 2018;14:989-98.
51. Paudyal V, Watson MC, Sach T, et al. Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers? A systematic review. Br J Gen Pract 2013;63:e472-81.
52. Liu HH. Overuse of antimicrobial therapy for upper respiratory infections and acute bronchitis: who, why, and what can be done? Pharmacotherapy 1999;19:371-3.
53. Azor-Martinez E, Cobos-Carrascosa E, Seijas-Vazquez ML, et al. Hand Hygiene Program Decreases School Absenteeism Due to Upper Respiratory Infections. J of school health 2016;86:873-81.
54. Cho HJ, Hong SJ, Park S. Knowledge and beliefs of primary care physicians, pharmacists, and parents on antibiotic use for the pediatric common cold. Soc Sci Med 2004;58:623-9.
55. Pechere JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. Clin Infect Dis 2001;33 Suppl 3:S170-3.
56. Holloway KA, Rosella L, Henry D. The Impact of WHO Essential Medicines Policies on Inappropriate Use of Antibiotics. PLoS One 2016;11:e0152020.
57. Wu J, Taylor D, Ovchinikova L, et al. Relationship between antimicrobial-resistance programs and antibiotic dispensing for upper respiratory tract infection: An analysis of Australian data between 2004 and 2015. J Int Med Res 2018;46:1326-38.
58. Dehn Lunn A. Reducing inappropriate antibiotic prescribing in upper respiratory tract infection in a primary care setting in Kolkata, India. BMJ Open Quality 2018;7:e000217.
59. Gulliford MC, Juszczyk D, Prevost AT, et al. Electronically delivered interventions to reduce antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care: cluster RCT using electronic health records and cohort study. Health Technol Assess 2019;23:1-70.
60. Ranji SR, Steinman MA, Shojania KG, Gonzales R. Interventions to Reduce Unnecessary Antibiotic Prescribing: A Systematic Review and Quantitative Analysis. Medical Care 2008;46:847-62.
61. Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. British J of General Practice 2003;53:871-7.
62. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;9:CD004417.
63. Arnold SR, Straus SE. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. Cochrane Database Syst Rev 2005, 10.1002/14651858.CD003539.pub2:CD003539.
64. de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bakedano M, et al. Prescription Strategies in Acute Uncomplicated Respiratory Infections: a Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine 2016;176:21-9.
65. Ngadimon IW, et al. Development of a pharmacists' antibiotic shared decision-making tool for adolescents in upper respiratory tract infections. J of Public Health (Germany) 2019.
66. Carr WW, Yawn BP. Management of allergic rhinitis in the era of effective over-the-counter treatments. Postgrad Med 2017;129:572-80.
67. Guppy MP, Mickan SM, Del Mar CB, Thorning S, Rack A. Advising patients to increase fluid intake for treating acute respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev 2011, 10.1002/14651858.CD004419.pub3:Cd004419.
68. Bridgeman MB. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis. Integr Pharm Res Pract 2017;6:109-19.
69. Ta NH, Hopkins C, Vennik J, Philpott C. Optimising trial outcomes and patient retention for the MACRO trial for chronic rhinosinusitis. Rhinology. 2019;57:358-66.
70. Blaiss MS, Steven GC, Bender B, Bukstein DA, Meltzer EO, Winders T. Shared decision making for the allergist. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;122:463-70.
71. Noone J, Blanchette CM. The value of self-medication: summary of existing evidence. J Med Econ 2018;21:201-11.
72. Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, et al. Contemporary Use of Corticosteroids in Rhinology. Curr Allergy Asthma Rep 2017;17:11.
73. Yanez A, Dimitroff A, Bremner P, et al. A patient preference study that evaluated fluticasone furoate and mometasone furoate nasal sprays for allergic rhinitis. Allergy & rhinology (Providence, RI) 2016;7:183-92.
74. Sher ER, Ross JA. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction. Allergy and asthma proceedings 2014;35:24-33.
75. Bachert C, El-Akkad T. Patient preferences and sensory comparisons of three intranasal corticosteroids for the treatment of allergic rhinitis. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2002;89:292-7.
76. Mener DJ, Shargorodsky J, Varadhan R, Lin SY. Topical intranasal corticosteroids and growth velocity in children: a meta-analysis. International forum of allergy & rhinology 2015;5:95-103.
77. Klimek L, Schumacher H, Schutt T, Grater H, Mueck T, Michel MC. Factors associated with efficacy of an ibuprofen/pseudoephedrine combination drug in pharmacy customers with common cold symptoms. International journal of clinical practice 2017;71.
78. Mehuys E, Gevaert P, Brusselle G, et al. Self-medication in persistent rhinitis: overuse of decongestants in half of the patients. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2014;2:313-9.
79. Kushnir NM. The Role of Decongestants, Cromolyn, Guafenesin, Saline Washes, Capsaicin, Leukotriene Antagonists, and Other Treatments on Rhinitis. Immunology and Allergy Clinics of North America 2011;31:601-17.
80. Graf P. Rhinitis medicamentosa: a review of causes and treatment. Treatments in respiratory medicine 2005;4:21-9.
81. Karsch-Völk M, Barrett B, Kiefer D, Bauer R, Ardjomand-Woelkart K, Linde K. Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
82. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013:CD000980.
83. Hawke K, van Driel ML, Buffington BJ, McGuire TM, King D. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018;4:CD005974.
84. Lowry JA, Leeder JS. Over-the-Counter Medications: Update on Cough and Cold Preparations. Pediatrics in review 2015;36:286-98.
85. Yang M, So T-Y. Revisiting the safety of over-the-counter cough and cold medications in the pediatric population. Clinical pediatrics 2014;53:326-30.
86. Schmiedl S, Fischer R, Ibanez L, et al. Utilisation and off-label prescriptions of respiratory drugs in children. PloS one 2014;9:e105110.
87. Rachelefsky G, Farrar JR. Are you comfortable with over-the-counter intranasal steroids for children? A call to action. The journal of allergy and clinical immunology In practice 2014;2:271-4.
88. Shaikh N, Wald E. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
89. Hao Q, Dong B, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015.
90. Head K, Snidvongs K, Glew S, et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.
91. Ocak E, Acar B, Kocaoz D. Medical adherence to intranasal corticosteroids in adult patients. Brazilian journal of otorhinolaryngology 2017;83:558-62.
92. Ocak E, Kocaoz D, Acar B. How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids

in children? International journal of pediatric otorhinolaryngology 2017;100:194-7.

93. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization Patterns of Topical Intranasal Steroid Therapy for Chronic Rhinosinusitis: A Canadian Population-Based Analysis. JAMA otolaryngology-- head & neck surgery 2016;142:1056-62.
94. Menditto E, Costa E, Midao L, et al. Adherence to treatment in allergic rhinitis using mobile technology. The MASK Study. Clin Exp Allergy 2019;49:442-60.
95. Yap JSY, Tang CWQ, Hor HML, Chong JBK, Yap KZ. Process Evaluation of the Community Pharmacist-Led Allergic Rhinitis Management (C-PhARM) Service in Singapore. Pharmacy (Basel, Switzerland) 2019;7.
96. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014.
97. Santo K, Richtering SS, Chalmers J, Thiagalingam A, Chow CK, Redfern J. Mobile Phone Apps to Improve Medication Adherence: A Systematic Stepwise Process to Identify High-Quality Apps. JMIR Mhealth Uhealth 2016;4:e132.
98. Feng S, Liang Z, Zhang R, et al. Effects of mobile phone WeChat services improve adherence to corticosteroid nasal spray treatment for chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery: a 3-month follow-up study. European archives of oto-rhino-laryngology 2017;274:1477-85.
99. Braido F, Baiardini I, Puggioni F, Garuti S, Pawankar R, Walter Canonica G. Rhinitis: adherence to treatment and new technologies. Current opinion in allergy and clinical immunology 2017;17:23-7.
100. Wang K, Wang C, Xi L, et al. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. International archives of allergy and immunology 2014;163:51-8.
101. Zhou AH, Patel VR, Baredes S, Eloy JA, Hsueh WD. Mobile Applications for Allergic Rhinitis. The Annals of otology, rhinology, and laryngology 2018;127:836-40.
102. Thakkar J, Kurup R, Laba TL, et al. Mobile Telephone Text Messaging for Medication Adherence in Chronic Disease: A Meta-analysis. JAMA Intern Med 2016;176:340-9.
103. Seys SF, Bousquet J, Bachert C, et al. mySinusitisCoach: patient empowerment in chronic rhinosinusitis using mobile technology. Rhinology. 2018;56:209-15.
104. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol 2017;140:950-8.
105. Bartle J. Patient education in the effective management of hay fever. Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987) 2016;30:48-53.
106. Ganesh V, Banigo A, McMurran AEL, Shakeel M, Ram B. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. The J of laryngology and otology 2017;131:991-6.
107. Petty DA, Blaiss MS. Intranasal corticosteroids topical characteristics: side effects, formulation, and volume. American journal of rhinology & allergy 2013;27:510-3.
108. Ciprandi G, Varricchio A. The relevance of the mometasone furoate nasal spray in clinical practice. J of Biological Regulators and Homeostatic Agents 2018;32:1051-4.
109. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD, et al. Techniques of intranasal steroid use. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004;130:5-24.
110. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). Clinical and Experimental Allergy 2017;47:856-89.
111. Benninger MS. Epistaxis and its relationship to handedness with use of intranasal steroid spray. Ear, Nose, & Throat J 2008;87:463-5.
112. Stokken JK. Saline Irrigation and Topical Nasal Steroids. JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg. 2019, 10.1001/jamaoto.2019.1713.
113. Hoyte FCL, Meltzer EO, Ostrom NK, et al. Recommendations for the pharmacologic management of allergic rhinitis. Allergy and asthma proceedings 2014;35:S20-7.
114. Bukstein D, Luskin AT, Farrar JR. The reality of adherence to rhinitis treatment: identifying and overcoming the barriers. Allergy and asthma proceedings 2011;32:265-71.
115. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. Respir Res 2018;19:10.
116. Indradat S, Jirapongsananuruk O, Visitsunthorn N. Evaluation of animated cartoon-aided teaching of intranasal corticosteroid administration technique among Thai children with allergic rhinitis. Asian Pacific journal of allergy and immunology 2014;32:166-70.
117. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000;55:116-34.
118. Moren F, Bjornek K, Klint T, Wagner ZG. A comparative distribution study of two procedures for administration of nose drops. Acta Otolaryngol. 1988;106:286-90.
119. Wilson R, Sykes DA, Chan KL, Cole PJ, Mackay IS. Effect of head position on the efficacy of topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. Thorax 1987;42:631-2.
120. Kubba H. How uncomfortable are the various positions recommended for the instillation of nose drops? J Laryngol. Otol. 1999;113:326-8.
121. Raghavan U, Jones NS. A prospective randomized blinded cross-over trial using nasal drops in patients with nasal polyposis: an evaluation of effectiveness and comfort level of two head positions. American journal of rhinology 2006;20:397-400.
122. Karagama YG, Lancaster JL, Karkanevatos A, O'Sullivan G. Delivery of nasal drops to the middle meatus: which is the best head position? Rhinology. 2001;39:226-9.
123. Krinsky DL, Ferreri SP, Hemstreet B, et al. Handbook of Nonprescription Drugs: An Interactive Approach to Self-Care. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2017.
124. Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, Gudziol V, Matsuwaki Y, Hummel T. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016;273:939-43.
125. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. The 'best method' of topical nasal drug delivery: comparison of seven techniques. Rhinology. 2006;44:102-7.
126. Merkus P, Ebbens FA, Muller B, Fokkens WJ. Influence of anatomy and head position on intranasal drug deposition. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006;263:827-32.
127. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. International forum of allergy & rhinology 2018;8:461-70.
128. Meltzer EO. An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1995;95:1097-110.
129. Mygind N. Upper airway: structure, function and therapy. In: Moren F, Newhouse MT, and Dolovich MB (eds). Aerosols in Medicine Principles, Diagnoses and Therapy. Amsterdam: Elsevier, 1985; 1-20.

11. Necessidades e agenda de pesquisa para a próxima década

11.1 Introdução

Embora tenha havido um progresso significativo desde o EPOS2012, em praticamente todas as áreas cobertas pelo EPOS2020, há um reconhecimento da necessidade de mais estudos de alta qualidade. A seguir, é apresentado um resumo dessas lacunas em nosso conhecimento que requerem mais investigação (Figura 11.1). Colocamos as necessidades de pesquisa na mesma ordem que os capítulos no EPOS2020 sem nenhuma priorização adicional.

11.2 Classificação e definição

- Acordo internacional sobre terminologia
- Permanece a necessidade de diretrizes claras e amplamente aceitas no projeto de ensaios clínicos que indiquem:
- Como definir a população do estudo;
- Escolha de medidas de resultados;
- Escolha de instrumentos para avaliar a qualidade de vida (QV).
- Também pode ser vantajoso introduzir alguma forma de qualificação etiológica adicional em nossos sistemas de classificação, que pode ser baseada na codificação da Classificação Internacional de Doenças (ICD).

11.3 Lacunas em rinossinusite aguda e rinossinusite crônica

- Novos estudos para avaliar o impacto da rinossinusite aguda (RSA) na qualidade de vida.
- Como a maioria dos dados até agora é produzida a partir dos EUA, mais estudos sobre custos diretos e indiretos na Europa e no mundo.
- Criar conscientização para o governo e a indústria sobre doenças não relacionadas ao pólipo.
- Estudos epidemiológicos prospectivos cuidadosamente construídos com vários diagnósticos de RSA para fornecer uma imagem mais clara da carga real da RSA, em particular a prevalência de rinossinusite bacteriana e pós-viral aguda.
- Desenvolver um questionário validado doença-específica de QV específico para rinossinusite aguda.
- Desenvolvimento de medidas de resultados relatados pelo paciente (PROMS) que capturam todos os aspectos do RSC atualmente não cobertos pelos instrumentos estabelecidos.
- Estudos da vida real que avaliam e validam os níveis de corte para a escala visual analógica (EVA) ou outras medidas de controle.
- Estudos que analisam a relação custo-efetividade e o impacto socioeconômico da implementação da fenotipagem e endotipagem nas vias de atendimento.

11.4 Rinossinusite aguda incluindo resfriado comum e RSA recorrente em adultos e crianças

11.4.1. Epidemiologia da rinossinusite aguda

- Para saber quais fatores determinam se os pacientes com RSA na comunidade consultam um médico, farmacêutico ou se atendem sem o apoio profissional.
- Demonstrar a prevalência de RSA em países de baixa, média e alta renda e considerar se algum fator predisponente difere dependendo da renda.
- Grandes estudos populacionais caracterizando comorbidades em pacientes com RSA, em comparação com controles pareados para identificar comorbidades ou fatores de risco significativos.

11.4.2 Fisiopatologia da RSA

- Estudos para estabelecer como a rinite alérgica aumenta a predisposição para rinossinusite e, especificamente, se aumenta a probabilidade de infecção dos seios por *S. pneumoniae*.
- Supondo que isso seja confirmado, estudos para estabelecer se antihistamínicos regulares e/ou antagonistas dos receptores de leucotrienos são eficazes na redução de episódios de RSA em pacientes com rinite alérgica.
- O papel da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) na patogênese da RSA.
- Determinar como a exposição à fumaça do cigarro aumenta a predisposição para a RSA, para estabelecer se a exposição à fumaça do cigarro (ativa ou passiva) aumenta a predisposição para a RSA em pacientes com rinite alérgica e para mostrar se a interrupção do tabagismo melhora a frequência da RSA em comparação com fumantes ativos.

11.4.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

- Confirmar se existem combinações de sinais e sintomas que prevejam rinossinusite bacteriana aguda nos cuidados primários e secundários.
- Mostrar se a frequência relativa de diferentes sinais e sintomas na RSA prediz uma resposta diferencial a diferentes terapias, como corticosteroides e antibióticos tópicos.
- Um estudo para mostrar se a purulência da secreção nasal é realmente um indicador de infecção bacteriana e pode ser usado como uma resposta clinicamente importante aos antibióticos na rinossinusite crônica (RSC) e o que constitui uma resposta clinicamente importante aos antibióticos na RSA, como por exemplo a alteração na purulência da secreção nasal.
- Determinar biomarcadores (por exemplo, proteína c-reativa (PCR), procalcitonoína) que podem prever rinossinusite bac-

teriana aguda ou uma resposta clinicamente importante aos antibióticos na RSA?

11.4.4 Tratamento medicamentoso da RSA

- Para confirmar se os corticosteroides nasais tópicos podem ser o tratamento de primeira linha para a RSA na atenção primária e considerar se há diferenças clinicamente importantes entre diferentes moléculas de corticosteroides tópicos e regimes de dosagem.
- Mais ECRs em rinossinusite bacteriana aguda em toda a gama de medicamentos e, em particular, corticosteroides tópicos e orais, anti-histamínicos, descongestionantes, inalações salinas e a vapor.
- Grandes ECRs sobre o efeito dos antibióticos na cura/melhora dos sintomas no RSAB em crianças e consideração do porquê de haver uma aparente diferença entre a resposta de crianças e adultos.
- Mostrar se o fornecimento de materiais educacionais e de informação para os pacientes melhora os resultados da RSA e reduz o uso de antibióticos não essenciais?
- Demonstrar se a educação profissional e a disseminação eficiente de diretrizes baseadas em evidências para os clínicos melhoram os resultados da RSA e reduzem o uso não essencial de antibióticos?
- Novos ensaios clínicos randomizados (ECR) em rinossinusite aguda viral em medicamentos profiláticos, incluindo vitamina C, vacinas, probióticos, Echinacea e zinco.
- Atualmente, a punção maxilar para rinossinusite aguda está sendo realizada apenas em um número limitado de países, porque não há evidências para provar que é eficaz. Os clínicos desses países devem, portanto, ser incentivados a estabelecer estudos para avaliar se a punção reduz a dor na fase aguda.
- Mostrar se os resultados clínicos e econômicos da RSA diferem dependendo de quais profissionais de saúde (por exemplo, rinologistas, otorrinolaringologistas, clínicos gerais, farmacêuticos?) Acompanham os pacientes.
- Grande coleta de dados epidemiológicos sobre a verdadeira incidência de complicações na RSA, determinando o papel dos médicos da atenção primária na detecção e/ou prevenção de complicações e se as complicações da RSA estão relacionadas ao acesso aos cuidados médicos?
- Para estabelecer se o uso precoce de terapias em IVAS viral evita RSA bacteriana, particularmente naqueles com RSA recorrentes ou em risco de complicações
- Um grande estudo prospectivo sobre o papel dos antibióticos na prevenção de complicações agudas.
- Um estudo randomizado de drenagem versus antibióticos intravenosos para pequenos abscessos em crianças pequenas (orbital e intracraniana).
- Realizar testes multicêntricos no tratamento endoscópico versus aberto de complicações do RSAB, tanto intracraniana quanto orbital.

11.5. Epidemiologia, fatores predisponentes, fisiopatologia e diagnóstico da RSC

11.5.1. Epidemiologia

- Estudos avaliando a história natural da RSC não tratada e o impacto da idade na doença.
- Estudos epidemiológicos sobre o processo da doença [rinossinusite crônica sem/com pólipos nasais (RSCs/cPN), asma, DREA], fatores de prevalência e disposição e seu impacto em todo o mundo, pois existem muitas áreas sem muitos dados, por exemplo, Oriente Médio, África, na América do Sul e comparar países de baixa, média e alta renda.
- Criar uma rede com instituições em todo o mundo para estabelecer bons dados epidemiológicos e criar uma pesquisa unificada que possa ser aplicada globalmente para coletar dados epidemiológicos sobre o impacto da RSC.
- Estabelecer quais eventos de infância, se houver, aumentam as chances de desenvolvimento de RSCcPN.
- Estabelecer como o tabagismo aumenta o risco de RSC e se o risco é reduzido pela cessação do tabagismo.
- Mostrar se o reconhecimento e o tratamento adequado da rinite alérgica reduzem a incidência de RSCsPN e RSCcPN?
- Considerar o papel da DRGE na RSC.
- Investigar o papel da poluição e das mudanças climáticas no processo de doenças da RSC.
- Investigar os efeitos nutricionais, incluindo obesidade, na RSC.

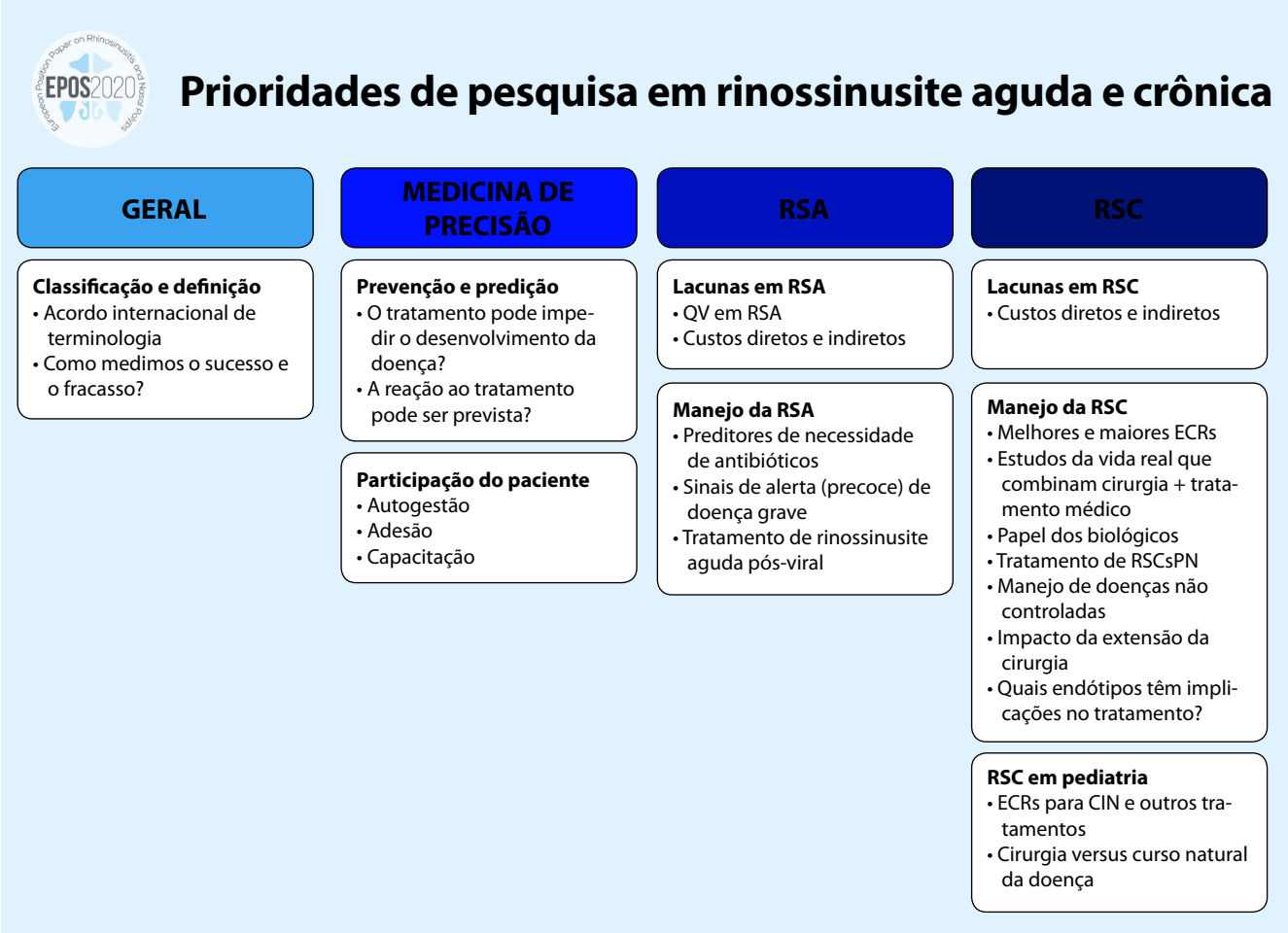
11.5.2.1 Genética e epigenética de RSCsPN e RSCcPN

- Papel da genética usando tecnologia aprimorada.
- Compreender os fatores ambientais que alteram a expressão gênica que podem predispor à RSC, o que pode nos permitir reconhecer agentes causadores de doenças em comparação a outros modificadores ou agentes exacerbadores e, por sua vez, nos permite alterar o comportamento ou implementar terapias que possam neutralizar qualquer predisposição genética e reverter / moderada predisposição epigenética.
- Compreender a regulação epigenética da doença das vias aéreas superiores

11.5.2.2 Mecanismos inflamatórios da RSC

- Desenvolver uma classificação da RSC de fenótipos /endótipos com base em análises de cluster "sem hipóteses".
- Compreender a regulação do TGF-ß e moléculas relacionadas nos processos de remodelação.
- Compreender o déficit de células T reguladoras e o papel das células T efetoras na doença do pólipo nasal.
- Compreender o papel das células dendríticas na RSC.
- Aumentar nossa compreensão do papel da célula linfoide inata (ILC) e da barreira epitelial
- Entenda as ligações entre inflamação e remodelação.
- Entender o impacto do microbioma na inflamação. Mais pesquisas são necessárias sobre o impacto da colonização bacteriana, fúngica ou outra microbiana / infecção, com definição clara de tal impacto e precisamos de alguma metodologia padronizada para a pesquisa. Por exemplo, medidas de colonização indetectável mínima, como PCR, técnicas de cultivo molecular ou resposta imune dificilmente detectável ao colonizador devem ser levadas em consideração e, em caso afirmativo, quando?
- Se a infecção é caracterizada por invasão, bem como por resposta imune ao microrganismo, precisamos definir como essa invasão é estabelecida em nível local e sistêmico.
- Existem variações na resposta imune anatômica local que não estão relacionados ao fluxo de ar e exposições am-

Figura 11.1. Prioridades de pesquisa em rinossinusite aguda e crônica.



bientais. É necessária pesquisa sobre variações na resposta imune do meato médio/etmoide, por exemplo, já que é diferente da resposta da mucosa do septo ou concha inferior.

- Existe a necessidade de modelos experimentais inovadores na RSC. Quase toda a pesquisa humana atualmente conduzida é realizada em pacientes que já estabeleceram doenças ou controles que não o fazem. Embora isso seja útil na identificação de contribuintes únicos para a fisiopatologia da RSC e tratamentos subsequentes, não identifica a causa real da doença. Os modelos animais atualmente disponíveis são modelos alérgicos ou animais geneticamente manipulados que geram artificialmente uma resposta inflamatória e um ganho, não respondem à causa da doença.
- Diferenças entre a RSCcPN em pacientes ocidentais e em outras partes do mundo. Quais são as principais citocinas que mediam a inclinação do Th2 através da barreira epitelial: TSLP vs. IL25 vs. IL-33 vs.? Identificação da (s) célula (s) efetor (es) chave (s): mastócitos vs. eosinófilos vs. neutrófilos.
- Para endotipagem e fenotipagem, para definir os critérios mínimos para medir a inflamação do seio, por exemplo, os procedimentos de amostragem e expressão de dados devem ser unificados (ng de citocina por ml, mg de tecido ou conteúdo de proteína) para que uma metanálise possa ser realizada.
- Um estudo de longo prazo sobre a história natural da osteíte.
- O papel dos vírus e da disbiose microbiana na patogênese das exacerbações agudas da RSC.
- Compreender a patogênese da rinossinusite fúngica alérgica e da DREA.

11.5.3 Diagnóstico e diagnóstico diferencial

- Determinar a frequência relativa e a importância prognóstica de diferentes sinais e sintomas na RSCsPN e na RSCcPN na atenção primária.
- A correlação de RSC (gravidade, etc.) e saúde mental, direta ou indiretamente.
- Determinar quando uma amostra de muco identifica sinusite e, em seguida, determine os critérios para levar a subtipos de RSC e medicina personalizada.
- Critérios de inclusão para grupos de controle não otorrinolaringológicos.
- Investigar o impacto de problemas psicológicos como depressão, exposição ao estresse e ansiedade nos escores subjetivos de gravidade e considerar o impacto de comorbidades neurológicas como fadiga crônica, transtorno de estresse pós-traumático, hiposmia neurológica e medidas de outros distúrbios neurais que desempenham um papel na rinite não alérgica, o que pode ter um impacto nos escores de rinossinusite.
- Considerar aspectos neurais da dor facial, dor de cabeça, distúrbios do olfato e hipersecreção e investigar melhores ferramentas para o diagnóstico e diagnóstico diferencial da dor facial.

- Estudos comparativos avaliando prevalência e gravidade dos sintomas para distinguir RSC, rinite alérgica e rinite não alérgica.
- Estudos em tomografia computadorizada dos seios paranasais (TC) para determinar quais alterações, por exemplo, grau e padrão de espessamento da mucosa, número de seios afetados e o status do complexo ostiomeatal são clinicamente relevantes na RSC.
- Desenvolvimento de um teste de olfato objetivo para avaliar a presença de distorções olfativas.
- Desenvolvimento de um teste comercialmente confiável de olfação retronasal.
- Estudos sobre eosinofilia tecidual para determinar um valor acordado internacionalmente para o número de eosinófilos / campo de alta potência.
- Estudos sobre marcadores histopatológicos e sorológicos específicos da inflamação para determinar seu papel como indicadores de prognóstico ou alvos para terapia personalizada.
- Estudos sobre o papel e metodologia de amostragem microbiana na RSC.

11.6 Tratamento da rinossinusite crônica em adultos

- Demonstre se a frequência relativa de diferentes Sinais e sintomas na RSCcPN e na RSCsPN prediz uma resposta diferencial a diferentes terapias, como corticosteroides e antibióticos tópicos.
- Estudos para determinar o biomarcador ideal antes de iniciarmos o tratamento (cirurgia, corticosteroide ou biológico).
- Investigue as recomendações de tratamento com base em fatores de estilo de vida.
- Melhorar a educação profissional e a disseminação eficiente de diretrizes baseadas em evidências para otimizar resultados e reduzir as taxas de encaminhamento para cuidados secundários.
- Realizar ensaios clínicos randomizados multicêntricos em casos de surto versus nenhum tratamento para pacientes com RSC para estabelecer o curso natural da doença nos diferentes fenótipos.
- Um estudo randomizado comparando diferentes opções de tratamento para pacientes com RSC com osteíte significativa.
- Teste os critérios para o conceito de controle do ponto de vista dos dados.

11.6.1 Medicamentos

- Desenvolver abordagens terapêuticas baseadas em endótipos de doenças
- Estudos sobre o que constitui um teste adequado de terapia medicamentosa (tanto em termos de classes terapêuticas, modos de administração e duração), quanto a importância da adesão do paciente ao tratamento e como determinar a falha dessa abordagem.
- Ensaios sobre medicamentos especificamente na exacerbação aguda da RSC, em particular ensaios grandes e de alta qualidade para avaliar o uso de ciclos curtos de antibióticos em exacerbações agudas da RSC.
- ECRs de alta qualidade sobre antibióticos tópicos na RSC.
- ECRs comparando diferentes métodos de administração, dosagem e duração dos corticosteroides intranasais tópicos.
- Realizar um ECR sobre corticosteroides orais versus cirurgia nos resultados a longo prazo da RSCcPN.
- Realizar um ECR estudando os efeitos dos corticosteroides orais na função olfativa na RSCcPN.
- Investigue por que há falta de resposta aos corticosteroides em alguns casos de RSC, por exemplo, olfato, QV, etc.
- Maiores estudos de longo prazo sobre eficácia e segurança de stents com corticosteroides
- Estudos adicionais sobre subtipos individuais de RSC para determinar quais pacientes se beneficiariam com antibióticos a longo prazo e, mais especificamente, antibióticos macrólidos. Buscar melhores terapias locais para imunomodulação.
- Estudos avaliando o efeito de anti-histamínicos em pacientes com RSCsNP.
- Estudos avaliando o efeito do montelucaste em pacientes com RSCsPN que falharam com corticosteroides nasais.
- Estudos sobre irrigação com solução salina para considerar se o alto volume é mais eficaz que um spray nasal.
- ECRs para avaliar a dessensibilização à aspirina com aspirina-lisina tópica.
- ECRs para avaliar o efeito dos probióticos na RSC.
- Estudos adicionais controlados com placebo sobre furosemida local e verapamil local para determinar a eficácia e a seleção apropriada de pacientes.
- Estudos maiores de maior duração em lisados bacterianos com caracterização adequada do paciente e avaliação de resultados.
- Estabeleça se a dessensibilização à aspirina ou os biológicos têm melhor eficácia em pacientes com DREA.
- Estudos com populações maiores e acompanhamento mais longo para todos os biológicos
- Estabelecer um registro de pacientes tratados com biológicos.
- O tratamento biológico é longo?
- Existe uma mudança com base na idade para tratamento com biológicos?
- Efeito de auto-imune?
- Investigando pacientes com RSC tipo 1
- Como escolher entre diferentes tratamentos biológicos.
- Como escolher entre ou combinar cirurgia e biológicos.

11.6.2 Cirurgia

- Estudos para concordar com definições de procedimentos cirúrgicos.
- Caracterização dos endótipos de RSC com probabilidade de responder melhor à cirurgia endoscópica dos seios da face (ESS).
- Estudos para mostrar se algum medicamento pré-operatório melhora o campo cirúrgico e, especificamente, o papel dos antibióticos pré-operatórios e dos corticosteroides orais.
- Estudos para mostrar o melhor regime local de anestesia e vasoconstrição para melhorar o campo cirúrgico e reduzir a perda de sangue.
- Estudos/consenso Delphi para considerar a padronização de indicações para cirurgia.
- ECRs comparativos de tratamento clínico versus cirúrgico.

- Novos estudos sobre o impacto da cirurgia no desenvolvimento de asma e distúrbios do sono.
- Indicações e época da CENS para verificar se ela altera o curso da doença.
- ECRs de CENS mínimo versus extenso.
- Evidências de ensaios clínicos randomizados em cirurgia adjuvante - possivelmente ensaios pragmáticos comparando diferentes centros.
- ECRs para sinuplastia com balão em coortes fora dos EUA com maior carga de doenças.
- Dados de longo prazo sobre eficácia, segurança e benefícios econômicos dos stents farmacológicos.
- Acompanhamento a longo prazo de casos de CENS pós-operatórios desbridados versus não-desbridados.
- Estudos sobre o uso de CENS transnasal robótica à medida que isso progride.
- ECRs para novas intervenções, como terapia fotodinâmica antimicrobiana
- ECRs para tratamento médico perioperatório ideal e uso de curativos / embalagens.
- Dados multicêntricos reunidos sobre os resultados da ESS, incluindo complicações, taxas de revisão e formação de mucocele.
- Dados sobre cirurgia extensa vs. cirurgia limitada (ruim?) - não temos provas de que cirurgia "ruim" seja igual a resultados ruins.
- Avaliação sobre quando realizar a cirurgia de revisão e definir os objetivos e extensão.
- ECRs de larga escala para responder se antibióticos de curto prazo no pós-operatório, corticosteroides orais e tópicos ou irrigação com solução salina após cirurgia endoscópica dos seios paranasais são benéficos.
- Treinamento: estudos sobre novas tecnologias, incluindo realidade aumentada, inteligência artificial (IA) e orientações mais recentes sobre imagens.

11.7 Rinossinusite crônica pediátrica

- Estudos populacionais sobre prevalência de RSC em crianças.
- Estudos adicionais sobre mutações genéticas na RSC pediátrica.
- A contribuição da infecção viral para o desenvolvimento da RSC pediátrica.
- A importância da doença alérgica na patogênese da RSC em crianças.
- A relação entre RSC e asma em crianças.
- O papel das adenoides na RSC como reservatório de bactérias patogênicas ou fonte de obstrução.
- O papel dos mecanismos inflamatórios na RSC pediátrica para facilitar a endotipagem, melhorando a avaliação dos tecidos obtidos no momento da cirurgia para a RSC por meio de colaborações multicêntricas e bem organizadas.
- Desenvolver ferramentas / testes no contexto de ensaios clínicos para diferenciar o papel da adenoidite crônica e da rinossinusite crônica em crianças com queixa nasal crônica
- Estabelecer a relevância das anormalidades da TC em crianças com sintomas nasais crônicos.
- Melhorar testes e relatórios olfativos em crianças.
- Definições do que constitui uma resposta controlada na população pediátrica.
- Ensaios sobre o uso de corticosteroides intranasais em crianças com RSC.
- Ensaios clínicos randomizados para avaliar o uso de antibióticos orais de curto e longo prazo em crianças com RSC.
- Melhores estudos sobre o papel e o impacto do tratamento da DRGE em crianças.
- É necessário investigar as melhores práticas cirúrgicas para RSC em crianças. Ensaios prospectivos, randomizados e multicêntricos devem ser conduzidos onde a gravidade da doença nas tomografias computadorizadas e o questionário de sintomas sejam correlacionados no pré-operatório e as seguintes intervenções seriam comparadas: adenoidectomia isolada, adenoidectomia com lavagem, adenoidectomia com lavagem e sinuplastia maxilar com balão, e cirurgia endoscópica sinusal. Um braço adicional que inclui terapia medicamentosa também deve ser incluído.

11.8 Doenças concomitantes em pacientes com rinossinusite crônica

11.8.1 Papel da alergia e rinossinusite crônica

- Estudos para avaliar a eficácia do manejo da rinite alérgica no resultado da RSC estabelecida ou no risco de desenvolvimento subsequente da RSC.

11.8.2 Imunodeficiências

- Estudos em larga escala para determinar a verdadeira incidência e importância da deficiência da subclasse de IgG na população em geral como fator predisponente para a RSC.

11.8.3 Doença das vias aéreas inferiores, incluindo asma

- Realizar pesquisas sobre a fisiologia básica do nariz, incluindo umidificação e troca de calor e seus efeitos na função pulmonar.
- Estabelecer se o tratamento da RSC afeta os resultados da doença comórbida das vias aéreas inferiores [por exemplo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)].
- Realizar mais ensaios clínicos randomizados que estudam os efeitos da cirurgia e do tratamento medicamentoso nas vias aéreas inferiores (função pulmonar / QV / sintomas) na RSC-cPN e na asma concomitante.
- Definir fatores preditivos para o desenvolvimento de asma em pacientes com RSC, permitindo a implementação de estratégias preventivas.
- Compreensão do curso natural da doença e mecanismos na DREA, com impacto da parte superior na inflamação das vias aéreas inferiores e vice-versa.
- Exploração adicional do envolvimento do microbioma e das respostas imunes ao microbioma em relação ao desenvolvimento de RSC e asma / DPOC.
- Estudar a via neurogênica envolvida na RSC e na asma / DPOC, com melhor entendimento dos mediadores e das opções terapêuticas para o tratamento da hiper-reatividade nasal e brônquica.
- Estudar a relevância e o melhor método para a triagem da inflamação das vias aéreas superiores e inferiores nos resultados dos pacientes com RSC e asma / COPD.

- Estudos destacando o impacto do acompanhamento personalizado e da educação do paciente por meio de ferramentas de saúde eletrônica, levando ao diagnóstico precoce e a melhores resultados do tratamento em pacientes com RSC e asma / DPOC.

11.8.4 Fibrose cística

- Um estudo para considerar a correlação entre o genótipo da fibrose cística (FC) e a gravidade da doença sinusal.
- Um estudo para elucidar uma associação entre pacientes com FC heterozigoto e RSC.
- Um estudo para determinar o melhor sistema de estadiamento da TC nessa condição.
- Um estudo para considerar se a extensão da cirurgia dos seios paranasais é importante na FC.

11.8.5 Discinesia ciliar primária

- Um estudo para determinar a incidência e prevalência precisas da discinesia ciliar primária (DCP).
- Estabelecer a prevalência de RSA na população de discinesia ciliar primária, determinar se o tratamento agressivo da RSA em pacientes com DCP impede a recorrência da RSA ou o desenvolvimento da RSC e estabelecer se o tratamento agressivo da RSA afeta a progressão da doença pulmonar bronquiectásica relacionada à DCP.
- Estudos randomizados controlados são necessários para delinear os efeitos da cirurgia e da terapia adjuvante.

11.8.6 Rinossinusite fúngica

- Os fatores que predispõem os indivíduos à rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) precisam de mais estudos.
- Grandes ECRs para considerar a dosagem e a duração dos corticosteroides orais e tópicos na RSFA.
- Um ECR para considerar o papel da imunotoxicidade, antifúngicos orais e tópicos na RSFA.

1 1.8.7. Vasculite, doenças granulomatosas

- Um grande estudo prospectivo considerando o uso de anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) em casos rinológicos limitados de granulomatose com poliangiite (GPA) e granulomatose eospinofílica com polangiite (GEPA).
- Um estudo dos medicamentos tópicos usados na vasculite.
- Qual é o melhor tratamento para o GPA limitado?

11.9 Participação do paciente, predição, medicina de precisão e implementação

- Obter uniformidade na aplicação e interpretação de rotina das ferramentas existentes para avaliação do controle de RSC.
- Estudos em larga escala para confirmar a alta porcentagem de pacientes não controlados após a cirurgia, demonstrados por relatórios anteriores.
- Estudos prospectivos comparando os critérios de controle do EPOS antes e depois da cirurgia, com longo acompanhamento, são necessários para avaliar melhor a capacidade de resposta dos critérios da EPOS ao tratamento.
- Explorar diferenças no controle da doença (com base nos critérios da EPOS) entre homens e mulheres, pacientes submetidos à cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais(CENS) primária ou revisional e entre diferentes fenótipos, por exemplo, com ou sem pólipos nasais, rinite alérgica, asma, DREA e endótipos baseados em padrões inflamatórios para auxiliar na predição de pacientes com risco de ter doença não controlada.
- Mais estudos são necessários sobre a participação do paciente, adesão e autogestão.

11.10 Perspectiva do farmacêutico sobre rinossinusite

- Determinando a melhor maneira de prever rinossinusite aguda bacteriana.
- Mostrar se o fornecimento de materiais educacionais e de informação para os pacientes melhora os resultados da RSA e reduz o uso de antibióticos não essenciais?
- Demonstrar se a educação profissional e a disseminação eficiente de diretrizes baseadas em evidências para os farmacêuticos melhoram os resultados da RSA e reduzem o uso não essencial de antibióticos?

11.11 Princípios gerais

- Pesquisa sobre implementação de diretrizes.
- É necessária colaboração interdisciplinar.
- A publicação de estudos negativos e positivos deve ser estimulada, a fim de compreender melhor a eficácia e a segurança das intervenções em RA e RSC.
- Pesquisas quantitativas em estudos da vida real que avaliam grande número de pacientes devem ser reforçadas.
- A aplicação da tecnologia da informação em saúde para coleta de dados, análise em tempo real e feedback para sistemas de apoio à decisão clínica e para educação deve estar disponível para todas as partes interessadas, incluindo pacientes, pesquisadores, clínicos, administradores e políticos.
- Configuração de biobancos para mineração de biomarcadores e validação rápida de novos candidatos.

12.Métodos usados no EPOS2020

12.1 Introdução

Pacientes com rinossinusite aguda e crônica merecem o melhor tratamento possível de sua doença. Nosso objetivo é que o próximo EPOS promova tomadas de decisão mais bem informadas por pacientes, membros da comunidade, clínicos e formuladores de políticas de saúde pública sobre o manejo de rinossinusites.
O EPOS 2020 será o mais recente da série de diretrizes da EPOS sobre rinossinusite de uma coorte internacional de especialistas no campo. O primeiro EPOS [1] foi publicado em 2005 e logo foi seguido pelo EPOS 2007 [2, 3] em resposta à recepção extremamente positiva do primeiro documento e à crescente corpo de pesquisa nesta área.
O grupo de desenvolvimento de diretrizes incluiu todas as partes interessadas relevantes, incluindo médicos especialistas de todas as especialidades relevantes, microbiologistas, médicos de cuidados primários, farmacêuticos e pacientes envolvidos. Um grupo muito maior de partes interessadas, especialistas de todo o mundo, foi convidado a revisar e comentar o documento. Seus comentários foram usados para melhorar ainda mais o documento. A estratégia de desenvolvimento usada no EPOS2020 foi publicada antes do início do trabalho [4] e nos referimos aqui a esse documento para obter detalhes dos métodos utilizados. Seguimos a estrutura do AGREE II [5], uma ferramenta que visa garantir a consistência na qualidade das diretrizes da prática clínica, fornecer uma estratégia metodológica para o desenvolvimento de diretrizes e esclarecer o que e como a informação deve ser relatada nas diretrizes. Em resumo, a diretriz do EPOS 2020 será aplicada à população de pacientes adultos e pediátricos com RSA (viral / resfriado comum, pós-viral, bacteriana) e todas as formas de RSC. O comitê diretor do EPOS começou a revisar se as definições e classificações feitas nas versões anteriores do EPOS ainda eram relevantes e precisas. Na RSA, a classificação proposta no EPOS2012 em rinossinusite viral aguda (resfriado comum, rinossinusite aguda pós-viral e rinossinusite aguda bacteriana(RSAB)) foi considerada relevante e agora todo o capítulo 4 usa essa classificação para avaliar as evidências. Com base em novas ideias desenvolvidas na década passada sobre os diferentes fenótipos e endótipos da RSC, decidiu-se afastar-se da classificação fenotípica em RSCcPN e RSCsPN e apresentar uma nova classificação que utilizava aspectos anatômicos e endotípicos da doença. Esperamos que essa nova classificação seja mais adequada para discutir tratamentos no futuro próximo.
Utilizamos metodologias de medicina baseada em evidências (EBM) para procurar evidências, incorporando ensaios clínicos randomizados (ECR) com a 'Real World Experience (RWE) - estudos observacionais (cirurgia) / estudos da vida real e usando a metanálise de revisões sistemáticas para combinar resultados de ensaios clínicos. A maioria das evidências cirúrgicas é baseada em estudos observacionais, com pesquisas recentes mostrando algumas justificativas para a incorporação de estudos não randomizados [6, 7]. Algumas partes do documento não se prestam à análise sistemática da literatura (por exemplo, as partes em fisiopatologia). Nesses (sub) capítulos, a pesquisa utilizada foi indicada. Muitas perguntas não puderam ser respondidas com a literatura existente. Por esse motivo, os ensaios Delphi foram realizados direcionados a especialistas em otorrinolaringologia/rinologia/clínicos gerais para obter consenso de especialistas em áreas que incluem (mas não se limitam a) diagnósticos, certos tratamentos para rinossinusite aguda e, na RSC, apropriada terapia medicamentosa e cirurgia (técnica a ser usada) em rinossinusite nos pacientes adultos e pediátricos. Dois novos capítulos completos enfocam a participação do paciente, a prevenção de doenças e o papel da farmácia no gerenciamento da doença.

12.2 Métodos de pesquisa para identificar ERSC

12.2.1 Seleção abstrata

Um especialista em informação (J.L.) realizou uma pesquisa eletrônica no Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OVID MEDLINE e OVID EMBASE usando termos controlados, como termos MeSH e palavras de texto para rinossinusite crônica ou aguda, incluindo pólipos nasais, Síndrome de Kartagener, hipertrofia de adenoide, resfriado comum e IVAS. No MEDLINE e EMBASE, a pesquisa foi combinada com um filtro de pesquisa metodológica para identificar ERSC Nenhum idioma, data ou outras restrições foram usadas. Os registros identificados foram baixados no EndNote e as duplicatas foram removidas. As estratégias de pesquisa completas para RSA e RSC são mostradas na parte inferior deste capítulo. A pesquisa foi realizada em 18/02/2019. Para os capítulos sobre manejo da doença, decidimos avaliar apenas a ECR e revisões sistemáticas (RS). As referências (20524 sobre tratamento e 3840 diagnóstico) foram importadas para Rayyan (https://rayyan.qcri.org) e dois revisores independentes selecionaram artigos com base no resumo. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos de um estudo de caso em um laboratório de análises clínicas, com o objetivo de avaliar o grau de satisfação dos pacientes. Isso resultou em 2214 artigos, dos quais os textos completos foram avaliados. Todos as revisões sistemáticas foram analisadas para obter referências adicionais e 156 revisões sistemáticas são referenciadas no documento. Eventualmente, 26 revisões sistemáticas (em resfriado comum (veja abaixo)) e 294 ERSC foram usados para análises de tratamento que são relatadas principalmente nos capítulos 4, 6 e 7. Um total de 3182 referências foram usadas no documento

completo, Estudos que foram incluídos/excluídos durante a seleção abstrata que precisou de discussão foram:

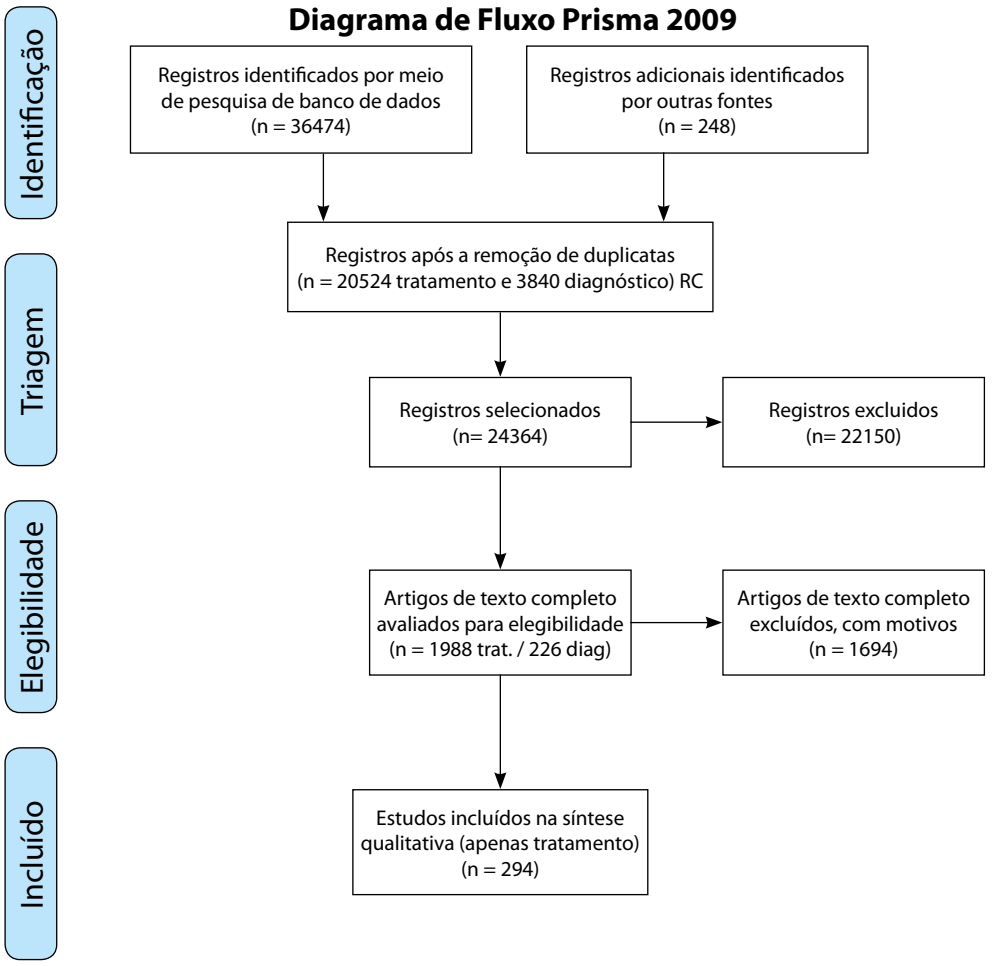
- Estudos de prevenção de resfriado comum em subpopulações com base na idade (idosos, creches) (incluído)
- Estudos sobre mudanças comportamentais na prescrição de antibióticos (incluído)
- Estudos sobre cicatrização em cirurgia sinusal (incluído)
- Estudos randomizados abertos (excluídos)
- Estudos em subpopulações de RSA baseadas em outras coisas que não a idade (atletas, nadadores) (excluídos)
- Febre não relacionada à RSA (excluída)
- Tempo de reação e alerta em RSA (excluídos)
- Dor de garganta (excluído)

12.2.2 Seleção completa de trabalhos

12.2.2.1 Estudos incluídos

Na fase de avaliação de artigos completos, observamos que o número de artigos sobre o tratamento de IVAS / resfriado comum era muito grande. Decidimos incluir apenas revisões sistemáticas em nossa análise sobre o tratamento do resfriado comum. Todos os artigos relevantes sobre diagnóstico, no entanto, são incluídos na revisão.

Incluímos apenas artigos revisados por pares. Os documentos foram recuperados de bibliotecas internacionais em todo o mundo. Ocasionalmente, os autores eram contatados para fornecer um artigo. Os artigos foram traduzidos/extraídos de seu idioma original por especialistas voluntários que conseguiram ler o idioma e possuíam conhecimento suficiente de medicina baseada em evidência para encontrar os dados relevantes. Especialmente para artigos chineses, os voluntários eram frequentemente solicitados a avaliar se o artigo era um ECR e se a população avaliada era relevante para a questão antes da tradução completa do artigo. Artigos que avaliaram populações mistas de pacientes foram incluídos quando os dados relevantes para o grupo de pacientes relevante (preenchendo os critérios de RSA ou RSC definidos pelo EPOS) foram relatados separadamente. A divisão da RSA em RSA viral (resfriado comum), RSA pós-viral e RSAB sugerida no EPOS2012 obviamente não foi seguida na maioria dos trabalhos anteriores. Para os artigos que avaliaram a RSA, foram incluídos artigos quando ficou claro que a maioria dos pacientes preenchia os critérios do EPOS. Por exemplo, para RSA pós-viral, um estudo avaliando pacientes com sintomas por mais de três dias, mas com uma tabela indicando que a duração média dos sintomas na inclusão foi de 12 dias foi incluída. Um estudo em que a inclusão foi superior a três dias e nenhuma indicação da duração dos sintomas foi excluída. Estudos indicando



que 70% dos pacientes apresentaram sintomas por mais de 10 dias foram incluídos. Para o ABRS, foram incluídos artigos que usavam os critérios EPOS ou uma combinação da maioria dos critérios EPOS para RSAB e radiologia e/ou punção antral positiva.
Para avaliar a segurança do medicamento eficaz, quando possível, foram avaliadas revisões sistemáticas sobre outras doenças além da RSC.

12.2.2.2 Estudos excluídos

- Comparação de medicamentos na RSA ou RSC que não foram eficazes.
- Comparação de antibióticos no tratamento da RSA, porque os antibióticos não foram eficazes RSA pós-viral ou foram realizados ECR insuficientes (RSAB).
- Avaliação do tratamento das vias aéreas inferiores.
- Estudos avaliando a segurança quando a eficácia do medicamento não foi demonstrada.
- Estudos que avaliam tratamento combinado versus tratamento único quando o tratamento único não demonstrou ser eficaz.
- Estudos avaliando duas opções de tratamento quando nenhuma comparação com um placebo ou outro tratamento provou não ser mais eficaz do que o placebo.
- Estudos que avaliam o tratamento dos efeitos colaterais do tratamento (por exemplo, tratamento da osteoporose em pacientes com RSCcPN).
- Estudos sobre tratamento avaliando apenas resultados não clínicos (histologia).

12.2.3 Avaliação da evidência

Na RSC e na RSA, excluindo o resfriado comum, quando ERSC suficientes com número suficiente de pacientes estavam disponíveis, outras evidências não foram incluídas principalmente. Se houvesse mais de três EDCCP disponíveis, não procuraríamos outras evidências, a menos que os resultados dos ensaios não fossem úteis ou incongruentes. Quando EDCCPs suficientes não estavam disponíveis, outros ECRs cegos ou abertos eram usados para acumular as evidências. Quando não havia ECRs disponíveis, ocasionalmente outras formas de evidência como estudo de caso controle, estudos de coorte, estudos da vida real e rodadas Delphi eram usadas. Os estudos foram incluídos apenas quando os dados relevantes do grupo (por exemplo, dados médios e desvio padrão ou não paramétricos) pudessem ser avaliados diretamente do papel ou após o cálculo. Aceitamos comparações pós-tratamento ou alterações na linha de base. Artigos apenas fornecendo estatísticas para alterações da linha de base dentro de grupos (não entre grupos) não puderam ser incluídos. Se necessário, as estatísticas foram recalculadas com base nos dados relatados no artigo, especialmente em situações em que os dados comparados à linha de base dentro dos grupos foram relatados, mas as estatísticas da comparação do grupo após o tratamento não foram relatadas. Se ECRs suficientes estavam disponíveis, fizemos uma metanálise. Revisões sistemáticas e metanálises de outras pessoas foram usadas quando nenhum novo artigo apareceu após a metanálise ser realizada e as questões relevantes foram avaliadas. As tabelas de evidências [8] foram assimiladas. O GRADE (Classificação da Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação das Recomendações, http://www.gradeworkinggroup.org/) foi usado sempre que possível. Os danos para o paciente diretamente ou para a população (como custos ou resistência a antibióticos) faziam parte constante da avaliação. Na cirurgia em geral, os ERSC eram muito limitados e outras evidências são relatadas. Utilizamos apenas os dados disponíveis nas evidências relatadas. Por fim, os capítulos sobre diagnóstico e tratamento foram combinados em caminhos de atendimento integrados, a partir do autogerenciamento e do tratamento com medicação de venda sem receita (OTC), por meio de atendimento primário e secundário ao tratamento especializado da doença (ver capítulo 1).

12.3 Rodadas Delphi

Apesar dos aumentos consideráveis na quantidade de publicações de qualidade nos últimos anos, permanece um grande número de questões clínicas práticas. Foi acordado que a melhor maneira de abordá-las era realizar um exercício Delphi, que é uma técnica de comunicação estruturada, originalmente desenvolvida como um método de previsão sistemático e interativo, que conta com um painel de especialistas. O grupo EPOS2020 priorizou primeiro as áreas para consideração por várias rodadas de questionários e discussões, como resultado do qual nos concentramos em questões de diagnóstico em primeira instância. As perguntas finais do Delphi foram distribuídas em várias parcelas e os participantes foram solicitados a classificar suas respostas de 1 a 9, sendo 1 menor e 9 mais (essencial / relevante clinicamente/aceitável etc.) Quando os resultados foram analisados, havia três possíveis resultados - positivos, negativos ou pouco claros, conforme mostrado abaixo, dependendo da porcentagem de respostas de todo o grupo. Os resultados foram integrados às respectivas seções do EPOS 2020. É nossa intenção desenvolver um programa Delphi contínuo sob a égide do EPOS2020 e da Sociedade Européia de Rinologia (ERS) para obter consenso de especialistas para outras áreas do manejo clínico em todo o espectro de rinossinusites no futuro.

Resposta positiva ≥70% Grau 7-9; ≤15% Grau 1-3

Pouco claro

Resposta negativa ≥70% Grau 1-3; ≤15% Grau 7-9

12.4. Divulgação e atualizações futuras

O número de artigos relevantes em nosso campo está crescendo exponencialmente. Isso resultou na duplicação do número de páginas do EPOS2020 comparadas com o EPOS2012. Esperamos que o sumário executivo (capítulo 1) seja usado para disseminar o novo conhecimento. A inclusão de tudo em documentos com-

pletos como o EPOS2020 se torna cada vez mais desafiadora. O grupo EPOS planeja vir com atualizações menores anualmente sobre as mudanças mais relevantes e, como já mencionado, será formado um grupo para organizar rodadas frequentes do Delphi em questões clínicas relevantes que são difíceis de responder com os ECRs no futuro próximo.

Essa diretriz será novamente divulgada em muitos países do mundo. O resumo executivo (capítulo 1) tem um formato conciso e é fácil de ler. Um site (www.epos2020.com) foi lançado e guias de bolso para diferentes grupos de partes interessadas, incluindo pacientes, serão preparados no futuro próximo. No site, pode ser encontrado material educacional para diferentes partes interessadas.

12.5 Independência editorial

Este EPOS foi financiado pelo European Rhinologic Society, Journal Rhinology e a Rhinology Foundation. Nenhum outro financiamento foi usado. Todos os membros do desenvolvimento de diretrizes forneceram seus interesses concorrentes.

12.6 Detalhes das estratégias de pesquisa usadas

12.6.1 Pesquisa CORE OVID MEDLINE RSC e RSA 2019-01-30

Recomendamos a todos os autores que usem as pesquisas principais de RSC e RSA no OVID MEDLI NE. Aconselhamos que procurassem assistência do bibliotecário local para adaptar a pesquisa e adicionar o (s) tópico (s) de interesse. Recomendamos usar uma abordagem semelhante à abaixo para procurar conceitos adicionais, termos controlados, iincluindo termos MeSH e palavras de texto (tw, kf).

12.6.1.1. Pesquisa CORE RSA

Database (s): **Ovid MEDLINE (R) e Epub antes da impressão, InProcess e outras citações não indexadas e Daily** 1946 a 28 de janeiro de 2019.

Estratégia de pesquisa: 30-01-2019

#	Searches	Results
1	exp sinusitis/	19569
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13071
3	*exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))*	2604
4	(sinusit* or *rhinit** or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or *ethmoidit** or *sphenoidit**).tw,kf.	46748
5	*((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.*	2191
6	*nasal muc?us.tw,kf.*	830
7	*(rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)) or (purulent adj3 rhinorr*).tw,kf.*	586
8	**or/1-7 [rhinosinusitus both ARS and CRS]**	**56505**
9	common cold/	4131
10	((common or head) adj cold*).tw,kf.	3819
11	coryza.tw,kf.	619
12	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI).tw,kf.	8937
13	ARS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.	166
14	**or/9-13 [ARS]**	**15102**
15	**8 or 14 [ARS (incl. umbrella terms for rhinosinusitis - B)]**	**69906**
16	exp animals/ not exp humans/	4541167
17	**15 not 16 [ARS in humans]**	**66289**

Notas:

1. A busca principal por RSA consiste em uma ampla pesquisa de rinossinusite (ou / 1-7) e uma busca específica por RSA (ou / 9-13).
2. Você pode omitir termos que não são relevantes para a pergunta específica.
3. e a parte geral for muito ampla para o tópico específico, você poderá restringir os termos gerais, adaptando esta parte conf. Lemiengre, MB et al (em vez de ou / 1-7 dado)
   1 exp Sinusitis/
   2 sinusit.tw.*
   3 Rhinitis/
   4 rhinit.tw.*
   5 rhinosinusit.tw.*
   6 nasosinusit.tw.*
   7 ((suppurative or purulent) adj2 (nasal discharge or rhinitis or rhinorrhoea or rhinorrhoea)).tw.8 or/1- 7
4. *termos em cinza itálico* são opcionais (esses termos não resultaram em hits relevantes adicionais na pesquisa destinada a identificar RSs). ou seja, registros adicionais encontrados com rinite são geralmente sobre rinite alérgica
5. a linha 16 é um filtro de pesquisa destinado a excluir com segurança estudos em animais. No caso de muitos estudos com animais, convém usar um filtro mais amplo
   (exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.
   [jw=journal word]

12.6.1.2. CORE RSC-search

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily** 1946 to January 28, 2019

Search Strategy: **30-01-2019**

Notes:

1. The core search for CRS consists of a broad rhinosinusitis search (or/1-7) and a specific search for CRS (or/9-16).
2. You may omit terms that are not relevant for the specific question, i.e. if adenoids are not relevant you can discard rows 15 and 16
3. If the general part is too broad for the specific topic you may narrow the general terms down by combining these terms with terms for chronic, thus combine or/1-7 with for example (i.e. adapted from Chong et al):
   exp chronic disease/ or exp recurrence/ or (chronic* or persis* or recurr* or long-last* or longlast*).tw,kf.
4. *italic grey terms* are optional (these terms did not result in additional relevant hits in the search aimed to identify SRs)
5. row 19 is a search filter meant to safely exclude animal studies. In case of many animal studies, you may want to use a broader filter instead
   (exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.
   [jw=journal word]

12.6.2. Searches for RCT on treatment and diagnostics (used for CH4,6 and 7)

CENTRAL Date Run: **18/02/2019 18:37:17**

#	Searches	Results
1	[mh sinusitis]	888
2	[mh ^rhinitis] or [mh ^"rhinitis, atrophic"] or [mh ^"rhinitis, vasomotor"]	917
3	[mh "paranasal sinuses"/mi] or ([mh "paranasal sinuses"] and ([mh ^"respiratory tract infections"] or [mh ^"chronic disease"]))	95
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*):ti,ab,kw	1008
5	sinusit*:ti,ab,kw	2324
6	rhinit*:ti,ab,kw	8352
7	((inflamm* or microb*) near/5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)):ti,ab,kw	172
8	(nasal NEXT mucus):ti,ab,kw	51
9	(rhinorr*:ti,kw) not ([mh /CI] or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*):ti,ab,kw)	344
10	[mh "nasal polyps"]	319
11	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) near/3 (papilloma* or polyp*)):ti,ab,kw	787
12	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*):ti,ab,kw	75
13	((kartagener* NEXT syndrom*) or (primary NEXT ciliary NEXT dyskinesi*)):ti,ab,kw not (COPD or thoracic or (pulmonary NEXT disease) or bronchiectas*):ti	43
14	[mh ^adenoids/AB] or ([mh ^adenoids] and [mh ^hypertrophy])	57
15	((adenoid* near/2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*):ti,ab,kw	125
16	[mh ^"common cold"]	497
17	((common or head) NEXT cold):ti,ab,kw	1088
18	coryza:ti,ab,kw	36
19	((suppurat* or purulent) near/3 ((nasal NEXT discharg*) or rhinor*)):ti,ab,kw	37
20	((upper near/4 (respiratory or airway) near/2 infection*) or URTI or (U next R next T next I)):ti,ab,kw	3814
21	{OR #1-#20}	15326
22	#21 in Trials	15166
23*	#22 not Clinicaltrials:so	14041
24*	#22 and Clinicaltrials:so	1125

* do not use = #23 en #24 when the trial registers are not kept separate.

Database(s): Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily 1946 to February 15, 2019

Search Strategy: **2019-02-18**

#	Searches	Results
1	exp sinusitis/	19603
2	rhinitis/ or rhinitis, atrophic/ or rhinitis, vasomotor/	13106
3	exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))	2607
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.	9023
5	sinusit*.tw,kf.	15829
6	rhinit*.tw,kf.	26038
7	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.	2180
8	nasal muc?us.tw,kf.	828
9	rhinorr*.ti,ot,kf. not (ci.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kf.)	474
10	nasal polyps/	6150
11	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.	7958
12	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*).tw,kf.	869
13	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	1932
14	adenoids/ab or (adenoids/ and hypertrophy/)	964
15	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kf.	1051
16	common cold/	4136
17	((common or head) adj cold*).tw,kf.	3808
18	coryza.tw,kf.	617
19	((suppurat* or purulent) adj3 (nasal discharg* or rhinor*)).tw,kf.	279
20	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI or U-R-T-I).tw,kf.	8909
21	or/1-20 [rhinosinusitis]	77127
22	(exp animals/ not exp humans/) or animal.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.	4819005
23	21 not 22 [human rhinosinusitis]	72948
24	(controlled clinical trial/ or randomized controlled trial/ or random allocation/ or double-blind method/ or single-blind method/ or (randomi?ed or randomi?ation or placebo* or randomly or (random adj3 allocat*) or ((random* or controlled) adj2 (study or trial)) or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3))).tw,kf. or trial.ti.) not ((review or editorial).pt. or review.ti.) [RCT filter - adapted from the Cochrane]	1073418
25	23 and 24 [RCTs on human rhinosinusitis]	7258

Database(s): EmbaseClassic+Embase 1947 to 2019 February 15
Search Strategy: **2019-02-18**

#	Searches	Results
1	exp rhinosinusitis/	9352
2	exp sinusitis/	43919
3	rhinitis/ or atrophic rhinitis/ or vasomotor rhinitis/	22552
4	(rhinosinusit* or nasosinusit* or ozena* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kw.	11984
5	sinusit*.tw,kw.	23044
6	rhinit*.tw,kw.	40889
7	((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kw.	3184
8	nasal muc?us.tw,kw.	1394
9	(*rhinorrhea/ or rhinorr*.ti,ot,kw.) not (si.fs. or (CSF or ((leak* or fluid*) and cerebr*) or safet*).ti,ot,kw.)	893
10	chronic rhinitis/	1209
11	nose polyp/	10758
12	((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kw.	10773
13	(rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP*).tw,kw.	1222
14	(kartagener* syndrom* or primary ciliary dyskinesi*).mp. not (COPD or thoracic or pulmonary disease or bronchiectas*).ti,ot.	2896
15	adenoid hypertrophy/	609
16	((adenoid* adj2 (hypertroph* or obstruct*)) or adenoidit*).tw,kw.	1440
17	common cold/	9118
18	((common or head) adj cold*).tw,kw.	5178
19	coryza.tw,kw.	842
20	((suppurat* or purulent) adj3 (nasal discharg* or rhinor*)).tw,kw.	421
21	((upper adj4 (respiratory or airway) adj2 infection*) or URTI or U-R-T-I).tw,kw.	14860
22	or/1-21 [rhinosinusitis]	128236
23	((animal/ or animal experiment/ or exp animal model/ or nonhuman/ or exp female animal/) not human/) or exp veterinary medicine/ or animal*.jw. or (rodent* or rabbit* or mice or mouse or murine or rat or rats or chicken* or (animal* adj3 (experiment* or model*))).ti.	6618264
24	22 not 23 [rhinosinusitis in humans]	122363
25	(exp controlled clinical trial/ or randomization/ or double blind procedure/ or single blind procedure/ or (randomi?ed or randomi?ation or placebo* or randomly or (random adj5 (allocat* or control*)) or ((random* or controlled) adj2 (study or trial)) or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind*3 or mask*3))).tw,kw. or trial.ti.) not (review/ or editorial/ or (review or editorial).pt. or review.ti.)	1503658
26	24 and 25 [RCTs on rhinosinusitis]	14635

12.6.3. Searches per chapter

12.6.3.1. Introduction

Here per chapter the searches are given. Often searches were done per subchapter

12.6.3.2. Classification, definitions and terminology Control

A literature search was performed in Pubmed using the terms: "chronic rhinosinusitis", "EPOS" and "control". Publication date was set between the third EPOS update in March 2012 and June 2019. This search resulted in 13 articles which were further analyzed. Eventually, we identified 3 studies that evaluated the burden of uncontrolled CRS using the EPOS control criteria.

12.6.3.3. Burden of acute and chronic rhinosinusitis

12.6.3.3.1. Quality of life

Main search strategy AND (impact or burden or severity),

12.6.3.3.2.Costs of rhinosinusitis

The search utilized for these references was performed in Pubmed with search terms: "sinusitis""costs""total""direct" "indirect""economic."

12.6.3.4. Acute rhinosinusitis including common cold - and recurrent ARS in adults and children

12.6.3.4.1. Epidemiology of acute rhinosinusitis (ARS)

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R)** 1946 to February 15, 2019
Search Strategy: **February 15, 2019**

#	Searches	Results
1	((Acute rhinosinusitis or Acute sinusitis) and prevalence).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	84
2	limit 1 to (abstracts and english language and humans and yr="2011 -Current")	34

12.6.3.4.2 Pathophysiology of ARS

(((((((("Common Cold"[Mesh]) OR "Sinusitis"[Mesh] OR "Respiratory Tract Infections"[Mesh:NoExp])) OR ((((acute[Title/Abstract] OR viral[Title/Abstract] OR virus[Title/Abstract]))) AND ((rhinit*[Title/Abstract] OR rhinosinusit*[Title/Abstract] OR sinusit*[Title/Abstract] OR paranasal sinusit*[Title/Abstract] OR nasosinusit*[Title/Abstract])))) OR ((Acute upper respiratory tract infection*[Title/Abstract]) OR viral upper respiratory tract infection*[Title/Abstract] OR respiratory viral infection*[Title/Abstract] OR respiratory virus infection*[Title/Abstract])) OR ((((rhinit*[Title/Abstract] OR rhinosinusit*[Title/Abstract] OR sinusit*[Title/Abstract] OR paranasal sinusit*[Title/Abstract] OR nasosinusit*[Title/Abstract]))) AND ((pathophysiology[Title/Abstract] OR pathogenic[Title/Abstract])))))=> 64,939 results. Many studies on the pathophysiology of acute rhinosinusitis were published with key words including common cold, viral infection and respiratory tract infection. Therefore, our search strategy had to include these key words in different combinations. The relevant articles were then selected after screening the abstracts.

12.6.3.4.3.Diagnosis and differential diagnosis of ARS in adults and children

Central search, see above.

12.6.3.4.4.Medical management of ARS
Central search, see above.

12.6.3.4.5 Complications of ARS
No search provided.

12.6.3.5. Epidemiology and predisposing factors of CRS

12.6.3.5.1. AECRS:

((((((((((chronic[ti] OR persis*[ti])))) AND ((Acute[tiab] OR exacerbation*[tiab])))) AND ((("Sinusitis"[Mesh] OR "Rhinitis"[Mesh] AND "Chronic Disease"[Mesh]) OR rhinosinusitis[tiab] OR nasosinusitis[tiab] OR sinusitis[tiab] OR pansinusitis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR ethmoiditis[tiab] OR sphenoiditis[tiab] OR (kartagener* [ti] AND syndrome* [ti]))))) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) NOT ("case reports"[Publication Type] AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) AND "last 10 years"[PDat] AND English[lang])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh]))

12.6.3.5.2.Genetics and epigenetics of CRSsNP and CRSwNP
OVID search history

1. exp sinusitis/
2. exp paranasal sinuses/mi or (exp paranasal sinuses/ and (respiratory tract infections/ or chronic disease/))
3. (sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.
4. (sinusit* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit*).tw,kf.
5. ((inflamm* or microb*) adj5 (rhino* or sinus or sinuses or sinusal)).tw,kf.
6. nasal muc?us.tw,kf.
7. or/1-6
8. nasal polyps/
9. ((nose or nasal or nasi or rhino* or sinus* or sinonasal) adj3 (papilloma* or polyp*)).tw,kf.
10. (rhinopolyp* or CRSwNP*).tw,kf.
11. CRSSNP*.tw,kf.
12. ECRS.tw,kf. or (CRS.tw,kf. and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT).mp.)
13. or/8-12
14. 7 or 13
15. (pathophysiol* or mechanism* or biology* or molecul* or cell* or inflammat* or eosinophil* or cytokine* or epitheli* or pathology* or leukocyt* or prostaglandin* or morphology* or anatom* or physiology* or biomedic* or genom* or gene* or mRNA or RNA or transcript* or microarray* or sequenc* or protein* or biomark*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
16. 14 and 15
17. exp animals/ not exp humans/
18. 16 not 17
19. 16 not 17
20. limit 19 to (english language and yr="2012 -Current")

This OVID search produced a total of 9491 publications. Manual curation was performed by reading (STS and HW) all abstracts/titles and by excluding the publications not meeting with inclusion criteria such as case reports, animal experiments, allergic rhinitis, no English language, no inflammatory mechanisms presented, GWAS, etc. After the manual curation of the search data, the final number of publications was 1202. Of these about 300 have been referred in this EPOS chapter 5.2.2.

12.6.3.5.3.Diagnosis and differential diagnosis
Search strategy
The search for CRS and olfaction was performed on November 17th 2019 in OVID Medline. It was combined with "olfactory function or smell" giving 406 hits. These were screened. Exclusion criteria were: keyword coincidences without any information given regarding olfactory measures, children only and wrong subject.
The EPOS 2020 core search for CRS was performed on June 17th 2019 in OVID Medline. It was combined with "(facial pain or headache).ti" giving 330 hits. To exclude case reports all "(case).ti" were removed resulting in a total of 304 records, containing 1 duplicate. These were screened. Exclusion criteria were:. publication before 1996 (101 records), case reports (57 records), children only (12 records) and wrong subject, wrong population or methodological shortcomings (73 records). Thus, 60 records were included. Of these, only 25 (42%) contained original data. The others were reviews, editorials, letters, comments etc.
After a first review by the EPOS steering group, members were asked to supply any missing yet relevant references. This way, another seven papers were included, most of which were not written primarily for facial pain but contained data relevant to this chapter.

12.6.3.6. Management of chronic rhinosinusitis in adults
Central search, see above.

12.6.3.7. Paediatric CRS

12.6.3.7.1. Epidemiology, predisposing factors, and comorbidities
A PubMed and Scopus (EMBASE) search was performed and relevant data were extracted accordingly. The first search was for the following terms: chronic sinusitis in children or chronic rhinosinusitis in children; paediatric chronic sinusitis or paediatric chronic rhinosinusitis. All of them followed by and:

- *Epidemiology or prevalence*
- *Anatomic variations of the paranasal sinuses*
- *The effect of environmental exposures*
- *Occupational and environmental risk factors for*
- *Risk factors*
- *The role of pollution, toxins and dust at home*
- *The role of viral infections in inducing or exacerbating CRS*
- *The role of viral infections in the onset of CRS in children*
- *Smoking*
- *Active and passive tobacco smoke exposure with the prevalence of chronic sinusitis in children*
- *Allergic rhinitis or allergy*
- *Asthma*

- *Role of the Adenoid*
- *Relationship between sinusitis and adenoid size in paediatric age group*
- *Adenoid bacteriology and sinonasal symptoms*
- *Identification of adenoid biofilms*
- *Immunological investigation in the adenoid tissues*
- *Adenoidectomy outcomes*
- *Gastroesophageal reflux disease*
- *Humoral immunodeficiency*
- *Immunologic defects in*
- *Deficiency of the paediatric immune system*
- *Immaturity immune system*
- *Cystic fibrosis*
- *Diagnosis of cystic fibrosis in newborns*
- *Primary ciliary dyskinesia*

12.6.3.7.2. Pathophysiology of chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis

12.6.3.7.2.1. Genetics
Pubmed
Search words: Sinusitis/Children/genetics
10-year limit
82 hits reviewed and 14 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts and studies that involved adults only.

12.6.3.7.2.2. Inflammatory mechanisms
Pubmed
Search words: Inflammation, Rhinosinusitis
Limits: previous 10 years/Age <18y/Humans
178 hits reviewed and 56 selected for review.
Eliminated adult studies, reviews, and non-English language abstracts.

12.6.3.7.3. Diagnosis and differential diagnosis
Given the nature of this chapter (differential diagnosis and use of diagnostic tools, with emphasis on issues specific for the paediatric population) a systematic search on the CRS core set was deemed unfruitful. References were hand-searched. After the first version, the EPOS steering group was asked for input on any missing relevant papers.

12.6.3.7.4. Management of CRS and co-morbidities
Pubmed
Search words: Chronic Rhinosinusitis and Antibiotics
Limits: 10-year, Humans, English, Child: birth-18y
70 hits reviewed and 12 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts, reviews, studies dealing with CF, and studies that involved adults only.

Pubmed
Search words: Chronic Rhinosinusitis and Saline
Limits: 10-year, Humans, English, Child: birth-18y
26 hits reviewed and 7 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts, reviews, studies dealing with CF, and studies that involved adults only.

Pubmed
Search words: Chronic Rhinosinusitis and Corticosteroids
Limits: 10-year, Humans, English, Child: birth-18y
31 hits reviewed and 3 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts, reviews, studies dealing with CF, and studies that involved adults only.

Pubmed
Search words: Chronic Rhinosinusitis and Balloon
Limits: 10-year, Humans, English, Child: birth-18y
28 hits reviewed and 12 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts, reviews, studies dealing with CF, and studies that involved adults only.

Pubmed
Search words: Chronic Rhinosinusitis and Adenoidectomy
Limits: 10-year, Humans, English, Child: birth-18y
38 hits reviewed and 15 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts, reviews, studies dealing with CF, and studies that involved adults only.

Pubmed
Search words: Chronic Rhinosinusitis and Endoscopic Sinus Surgery
Limits: 10-year, Humans, English, Child: birth-18y
248 hits reviewed and 26 selected for review.
Eliminated irrelevant abstracts, reviews, studies dealing with CF, and studies that involved adults only.

Many of the selected articles overlapped.

12.6.3.8. Concomitant diseases in patients with chronic rhinosinusitis

12.6.3.8.1.Role of allergy and chronic rhinosinusitis
No search provided.

12.6.3.8.2.Immunodeficiencies and their role in CRS
Search strategy

1. Medline (Ovid) - terms: chronic rhinosinusitis immunodeficiency - limits: 2012-current - results: 4671
2. Medline (Ovid) - terms: primary immunodeficiency - limits: 2012-current - results: 1713
3. Medline (Ovid) - terms: secondary immunodeficiency chronic rhinosinusitis - limits: 2012-current - results: 2811
4. Medline (Ovid) - terms: secondary immunodeficiency - limits: 2012-current - results: 120

5. Google scholar - terms: chronic rhinosinusitis immunodeficiency - limits: 2012-current - results: 4530
6. Google scholar - terms: chronic rhinosinusitis secondary immunodeficiency - limits: 2012-current - results: 2740

12.6.3.8.3. Lower airway disease including asthma in relation to CRS

Pubmed Search:

Chronic Rhinosinutis and asthma: 1489
Chronic Rhinosinusitis and COPD: 159 articles
Chronic Rhinosinusitis and lower airway disease: 199

Selection criteria for inclusion: English language, articles with novel insights and properly conducted trials and/or reviews, preference of recent (last 10 years) over historic reports

12.6.3.8.4.Cystic fibrosis

Search strategy

PubMed and Embase were systemically searched for articles addressing chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis (CF). The search was last updated on April 21, 2019. The literature search generated 1762 articles of which 40 were included. Nine additional studies were identified through reference lists. Further 17 studies elaborating on the included findings and concerning the CF diagnosis in general were included. The included studies were published between 1991 and 2019.

12.6.3.8.5.Primary ciliary dyskinesia and its role in CRS

Search strategy

PubMed and Embase were systemically searched for articles addressing chronic rhinosinusitis in patients with primary ciliary dyskinesia. The search was last updated on August 19, 2019. After exclusion of duplicates the literature search generated 609 articles of which 37 were included. The included studies were published between 1981 and 2019.

12.6.3.8.6.Fungal rhinosinusitis

Search strategy (see pag 460)

(Search for the keywords fungal.mp OR fungi.mp or fungus.mp with the prior search produced n=372 articles. Fungal ball was supplemented by the search below and PRISMA, invasive fungal disease includes).

Separate prisma and search was done for fungal ball.

#	Searches	Results
1.	fungal ball.mp.	128
2.	Mycetoma/	1153
3.	1 or 2	1274
4.	(rhinosinusitis or $rhinosinusitis or crs or sinus$ or nose or nasal).mp.	219127
5.	3 and 4	228
6.	(fungus or fungal or fungi).mp.	216128
7.	invasive.mp.	268714
8.	(invasive adj3 (fungus or fungal or fungi)).mp.	4866
9.	8 and 4	474
10.	limit 9 to (english language and humans)	393

12.6.3.8.7. Vasculitis, granulomatous diseases and their role in CRS

12.6.3.8.7.2.Granulomatosis with polyangitis (GPA)

Search strategy

The EPOS 2020 core search for CRS was performed in June 2019 in OVID Medline. It was combined with "(Wegener).ti" and "(granulomatosis with polyangiitis), giving 421 hits. These were screened. Exclusion criteria were: case reports (125 records), language other than English (30 records), children only (three records) and wrong subject (57 records). A further 102 non-landmark publications <1996 were removed. Thus, 104 records were included. Of these, only 41 (39%) contained original data. The others were reviews, editorials, letters etc.

12.6.3.8.7.3.Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Search strategy

The EPOS 2020 core search for CRS was performed in June 2019 in OVID Medline. It was combined with "(Churg-Strauss).ti" and "(polyangiitis), giving 195 hits. These were screened. Exclusion criteria were: case reports (61 records), language other than English (21 records), children only (four records) and wrong subject (five records). Thus, 104 records were included for review. Of these, only 31 (29%) contained original data. The others were reviews and editorials.

12.6.3.8.7.4.Sarcoidosis

Search strategy

The EPOS 2020 core search for CRS was performed in June 2019 in OVID Medline. It was combined with "(sarcoidosis).ti" giving 110 hits. These were screened. Exclusion criteria were: publication before 1996 (with two exceptions) (12 records), case reports (23 records), language other than English (16 records), children only (one record) and wrong subject (six records). Thus, 52 records were included of which 44 were used. Of these, 22 (50%) contained original data, the others were reviews.

12.6.3.9. Integrated care pathways in CRS and precision medicine

12.6.3.9.1. Patient participation in CRS

Pubmed Search:

Participation, (rhino)sinusitis: 51 results
Mobile health, (rhino)sinusitis: 20 results
Empowerment patients, (rhino)sinusitis: 11 results

12.6.3.9.3. and 9.4.Prevention and prediction

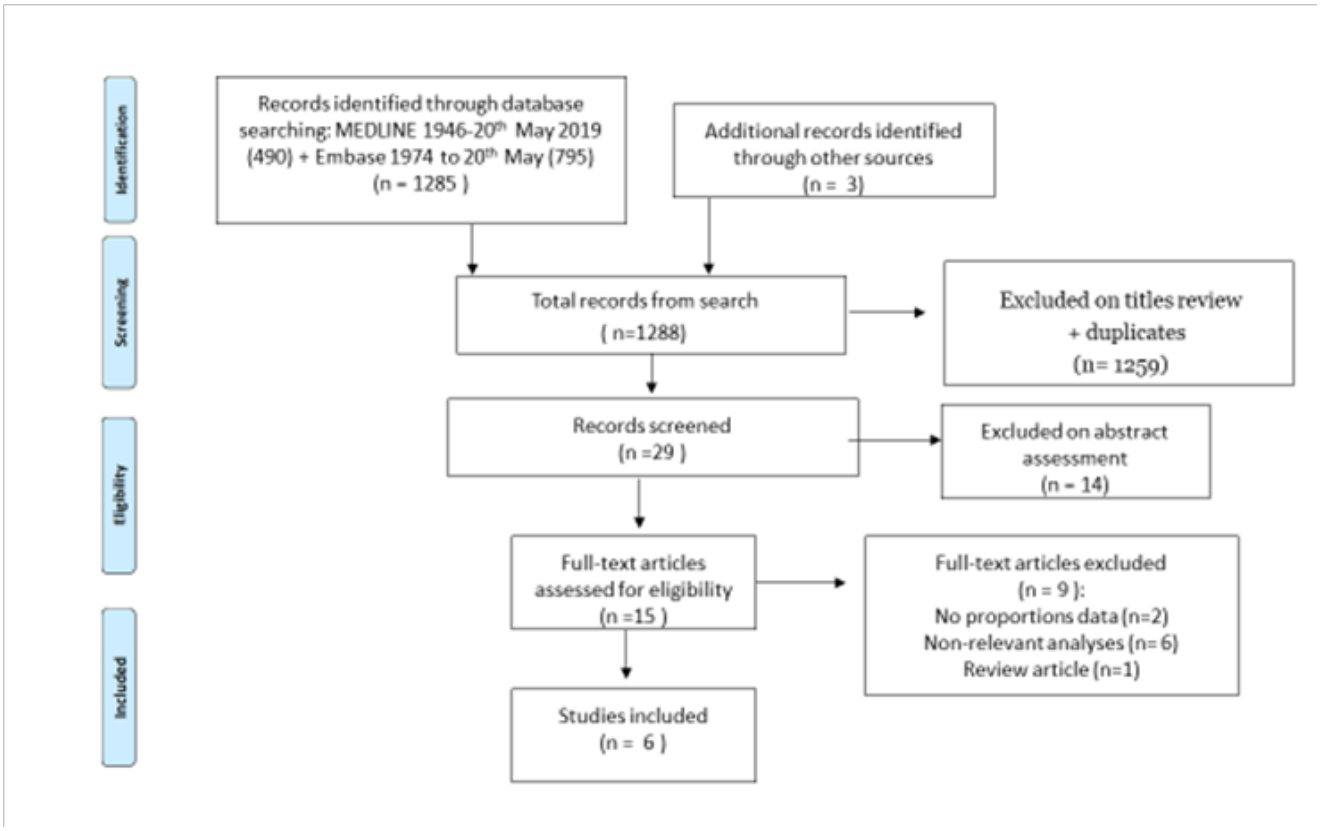
Search terms; (prevent* OR predict* OR risk OR success OR failure OR recurrence OR revision) AND full search dataset - Search Identified 7599 papers, 269 full papers reviewed

12.6.3.8.6.Fungal rhinosinusitis Search strategy

Ovid MEDLINE(R) 1946 to May 20, 2019

Population/Problem		Prognostic factor/exposure
Fungal terms 1. Mycetoma/ 2. Aspergilloma/ 3. OR/1-2 4. Fungal.mp 5. Fung$.mp 6. Mycoses/ 7. OR/4-6 **Ball terms** 8. Ball.mp 9. Mass.mp 10. Collection.mp 11. Concretion.mp 12. Cyst.mp 13. OR/8-12 14. 7 ADJ2 13 15. 3 OR 14 **Maxillary sinus** 16. Maxillary sinus/ 17. Maxilla.mp 18. Antrum.mp 19. Antral.mp 20. Highmore.mp 21. Maxillary.mp 22. Sinus.mp 23. OR/16-22 24. 23 AND 15	**Maxillary sinusitis** 25. Maxillary sinusitis/ 26. Sinusitis/ 27. Rhinosinusitis.mp 28. Sinusitis.mp 29. OR/26-28 30. 29 and 23 31. 25 OR 30 **Any fungus** 32. OR/1-6 (any fungus) **Fungal ball maxillary sinus** 33. 31 AND 32 **Fungal ball or fungal sinusitis of the maxillary sinus** 34. 24 OR 33	35. Risk factor/ 36. Risk*.ti 37. Etiolog*.mp 38. Aetiology.mp 39. pathogenesis.mp 40. Causality/ 41. Causation.pm 42. Causes.mp 43. Predisposing.mp 44. Origin.mp 45. Associations/ 46. Epidemiology/ 47. OR/35-46
48. 34 AND 47 49. Limit to English 50. Limit to conference abstract 51. 49 NOT 50 **= 490**		

12.6.3.8.6.Fungal rhinosinusitis Prisma



12.6.3.10. Pharmacist perspective on rhinosinusitis

MEDLINE /Ovid, search date: 10-07-2019

#	Searches
1.	exp Pharmacy/
2.	(pharmacy OR pharmacy practice pattern*.tw
3.	Community Pharmacy Services/
4.	pharmac* service* community.tw
5.	Pharmacists/
6.	(pharmacist* OR clinical pharmacist* OR community pharmacist*).tw
7.	Pharmacy Technicians/
8.	(pharmacy technician* OR pharmacist*' aide*).tw
9.	Pharmacies/
10.	(pharmacies OR pharmac* distribution* OR pharmac* community).tw
11.	exp Prescriptions
12.	exp Drug Packaging/
13.	(packaging drug* OR drug* container*).tw
14.	drug dispensing.tw
15.	exp Drug Utilization/
16.	drug utilization*.tw
17.	exp Nonprecsription Drugs/
18.	(drug* non prescription OR OTC drug*).tw
19.	exp Drug Resistance Microbial/
20.	(antibiotic drug resistance* OR antibiotic resistance* OR antimicrobial drug resistance* OR antimicrobial resistance*).tw
21.	exp Drug Information Services
22.	Attitude of Health Personnel/
23.	exp Interprofessional Relations
24.	exp Patient Compliance/
25.	(patient compliance* OR patient adherence OR patient cooperation OR treatment compliance* OR therapeutic compliance* OR patient non compliance* OR patient nonadherence OR medication adherence OR medication compliance* OR medication nonadherence OR medication non compliance*).tw
26.	exp Counseling/
27.	(counseling OR advice).tw
28.	exp Health Education/
29.	Health Communication/

Scopus search date: 22-10-2019
SET 1

Field: keywords
1. pharmacy OR "community pharmacy"
2. pharmacist OR "pharmacy technician
3. prescription
4. "drug packaging" OR "drug utilization" OR "non prescription drug"
5. "antibiotic resistance"
6. "drug information"
7. "health personnel attitude"
8. "interpersonal communication" OR "public relations
9. "patient compliance" OR "patient counseling
10. "medical education" OR "patient education"
11. "medical information" OR "consumer health information"

Field: abstract
12. pharmacy OR "pharmacy practice pattern*
13. "pharmac* service* community" OR pharmacist* OR "clinical pharmacist*" OR "community pharmacist*
14. "pharmacy technician*" OR "pharmacist* aide*" OR pharmacies OR "pharmac* distribution*" OR "pharmac* community
15. "packaging drug*" OR "drug* container*
16. "drug dispensing" OR "drug utilization*" OR "drug* non prescription" OR "OTC drug*
17. "antibiotic drug resistance*" OR "antibiotic resistance*" OR "antimicrobial drug resistance*" OR "antimicrobial resistance*"
18. "patient compliance*" OR "patient adherence" OR "patient cooperation" OR "treatment compliance*" OR "therapeutic compliance*" OR "patient non compliance*" OR "patient nonadherence"
19. "medication adherence" OR "medication compliance*" OR "medication nonadherence" OR
20."medication non compliance*
21. counseling OR advice
22. OR/1-21
23. animal AND NOT human (keywords)
24. 22 AND NOT 23

SET 2
Field: keywords
1.sinusitis OR "paranasal sinus"
2. "paranasal sinuse" and ("respiratory tract infection" or "chronic disease")
3. "common cold" OR "nasal polyps" OR "nose polyp" OR "adenoid hypertrophy" OR adenoid

Field: abstract
4. rhinitis or "rhinitis atrophic" or "rhinitis vasomotor"
5. sinusit* or rhinit* or ozena* or rhinosinusit* or nasosinusit* or pansinusit* or ethmoidit* or sphenoidit
6. "inflamm* rhino*" or "inflamm* sinus" or "inflamm* sinuses" or "inflamm* sinusal
7. "microb* rhino*" or "microb* sinus" or "microb* sinuses" or "microb* sinusal" or rhinorr* or "purulent rhinor" OR " nasal muc?us
8. "common cold" or "head cold" or coryza or "upper respiratory infection*" or "upper airway infection*" or URTI or "upper respiratory tract infection
9. ARS and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT)
10. "nose papilloma*" or "nasal papilloma*" or "nasi papilloma*" or "rhino papilloma*" or "sinus papilloma*" or "sinonasal papilloma*"
11. rhinopolyp* or CRSwNP* or CRSSNP* or ECRS
12. "nose polyp*"or "nasal polyp*"or "nasi polyp*"or "rhino polyp*" or "sinus polyp*"or "sinonasal polyp*"
13. CRS and (sinonas* or nasal or naso* or rhin* or ENT)
14. ("kartagener* syndrom*" or "primary ciliary dyskinesi*") and not (COPD or thoracic or "pulmonary disease" or bronchiectas*)
15. adenoid* hypertroph* or adenoid* obstruct* or adenoidit*
16. OR/1-15
17. animal AND NOT human (keywords)

18. 16 AND NOT 17

SET1 AND SET2

Referências

1. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and nasal Polyps. Rhinology 2005;18.
2. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. Rhinol Suppl 2007;20:1-136.
3. Fokkens W, Lund V, Mullol J. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology 2007;45:97-101.
4. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. Rhinology 2019;57:162-8.
5. The AGREE II Instrument [Electronic version]. 2017. http://www.agreetrust.org.
6. Higgins JPT, Altman DG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
7. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Wells GA. Chapter 13: Including non-randomized studies. In: Higgins JPT, and Green S (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 510. Oxford, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
8. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. West J Med 1999;170:348-51.

13. Declarações dos autores

O Dr. Wytske Fokkens relata que o departamento de otorrinolaringologia dos Centros Médicos da Universidade de Amsterdã, local AMC recebeu doações da GSK, Sanofi, Novartis Chordate, Mylan, ALK, diagnóstico de alergia e ZonMW e que ela é consultora da Sanofi e da Lyra Therapeutics.

A Dra. Valerie Lund relata que recebeu honorários pessoais da Abbott Criteria Fieldwork, Elsevier, Hartington, Medscape, Sprime Health, Kyorin, Quintiles, GSK e Sanofi.

Dr. Laire Hopkins relatou honorários pessoais da Sanofi, Chordate, Olympus, Smith e Nephew e Medtronic.

O Dr. Robert Kern relatou doações do NHI e honorários pessoais da Sanofi, Genentech, Lyra e NeurEnt.

O Dr. Sietze Reitsma relatou subsídios da Sanofi, Novartis, Chordate Medical e honorários pessoais.

O Dr. Manuel Bernal-Sprekelsen reportou honorários pessoais da Olympus, Hamburgo, bem como honorários de aconselhamento da Salvat Pharmaceutical Company, Barcelona, Espanha e fornecimento gratuito de conjuntos de dissecação para cursos não-financeiros de Karl Storz, Alemanha.

O Dr. Joaquim Mullol relatou doações do URIACH Group, MYLAN-MEDA Pharma e honorários pessoais do URIACH Group, MYLANMEDA Pharma, Genetech-Novartis, Regeneron & Sanofi-Genzyme, Astra Zeneca.

O Dr. Isam Alobid relatou doações da MSD e recebeu honorários pessoais da Roche, MSD, Mylan, Menarini.

O Dr. Claus Bachert informou que recebeu honorários pessoais da Sanofi, Novartis, Astra-Zeneca, GSK e ALK.

O Dr. Noam Cohen relatou honorários pessoais da Sanofi / Regeneron e Licenciamento de direitos de patente, ou seja, GeneOne Life Sciences.

O Dr. Ludovic De Gabory reportou honorários pessoais de Zambon, ALK-Abello, Medtronic, Laboratoire de la Mer, Integra Life Sciences, consultoria de Zambon, ALK-Abello, Medtronic, Laboratoire de la Mer, Integra Life Sciences, Chiesi, Sanofi Aventis, pesquisa financiada pelo Laboratoire de la Mer e patente da Integra Life Sciences

O Dr. Martin Desrosiers está no conselho consultivo e no ensaio clínico da Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca, Sanofi / Regeneron. Mesa do orador em Milão. Fundador de Probionase Therapy Inc.

A Dra. Zuzana Diamant tem uma afiliação acadêmica na Universidade de Lund, Universidade de Groningen, Universidade Charles de Praga. Ela trabalha na QPS-NL, uma unidade de fase I, que realiza estudos de fase I / II para empresas de biotecnologia e farmacêutica. O Dr. Diamant também reportou honorários pessoais da ALK, CSL, HAL Allergy, Sanofi Genzyme Regeneron e está escrevendo artigos médicos na Acucort, Boehringer Ingelhein e webinars na MSD.

O Dr. Philippe Gevaert relatou honorários pessoais da Novartis, Roche, Genentec, Sanofi, Regeneron, Astra Zeneca, 3NT, Stallergens e esteve no conselho consultivo, palestrante e conduziu pesquisas com o apoio financeiro da Novartis, Roche, Genentec, Sanofi, Regeneron, Astra Zeneca, 3NT e Stallergens.

O Dr. Richard Harvey é consultor dos produtos farmacêuticos Medtronic, Stryker, Novartis, Meda e NeilMed. Financiamento para bolsas de pesquisa recebido da Glaxo-Smith-Kline e Stallergenes. Ele esteve no departamento de palestrantes da Glaxo-Smith-Kline, Meda Pharmaceuticals e Seqiris.

O Dr. Guy Joos relatou doações da GSK, Chiesi, Asta Zeneca e honorários pessoais da Bayer, Eureka VZW, GSK e Teva.

Janwillem Kocks relatou doações da Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim, Chiesi, Mundi Pharma, TEVA e honorários pessoais da Astra Zeneca, Boehringer, Ingelheim e Ch iesi.

O Dr. Carl Philpott relatou doações do NIHR, honorários pessoais da Sanofi Genzyme, Olympus, Entellus, Aerin Medical, Acclarent, Navigant e Trustee da Fifth Sense.

O Dr. Dermot Ryan relatou doações de Chiessi, honorários pessoais de Mylan, GSK, Novartis, Chiesi, AZ e apoio não financeiros das atividades educacionais da Regeneron.

O Dr. Rodney Schlosser relatou doações da Sanofi, GSK, Roche, Astra Zeneca, Optin ose, Humming Saudável e honorários pessoais da Sanofi, GSK, Optinose e diretor médico da Healthy Humming

O Dr. Achim Beule relatou a realização de estudos como pesquisador principal na Glaxo Smith Kline, Astra Zeneca e Allakos.

O Dr. Juan David Bedoy a relatou doações da American Academy of OHNS Foundation.

A Dra. Eliza Brozek-Madry relatou subsídios da Probios.

O Dr.Sean Carrie relatou doações do National Institute Health Research (Reino Unido), honorários pessoais da Medtronic e Olympus e patrocínio de viagens e acomodações da Medtronic.

A Dra. Jessica W Grayson relatou apoio financeiro à Medtronic para participar da conferência em Ghent.

O Dr. Kornkiat Snidvongs reportou honorários pessoais de Menarini e MSD.

A Dra. Harsha Karyawasam informou honorários pessoais da Sanofi, Novartis, AZ, MEDA.

A Dra. Ana Kjeldsen relatou participação no projeto OSTRO, estudo controlado randomizado de benralizumabe.

O Dr. Ludger Klimek relatou subsídios da Allegopharma, MEDA / Mylan, ALK Abello, LETI Pharma, Stallergenes, Quintiles, Sanofi, Astra Zen eca, GSK, ASIT biotecnologia, Lofarma. Dr. Klimek relatou honorários pessoais da Allegopharma, MEDA / Mylan, HAL Allergie, LETI Pharma, Allergy Terapeut., Sanofi.

O Dr. Mitsuhiro Okano relatou doações da Tanabe Mitsubishi Pharma Corporation e Taiho Phar maceutical Co. e honorários pessoais da Sanofi, Tanabe Mitsubishi Pharma Corporation e Taiho Pharmaceutical Co.

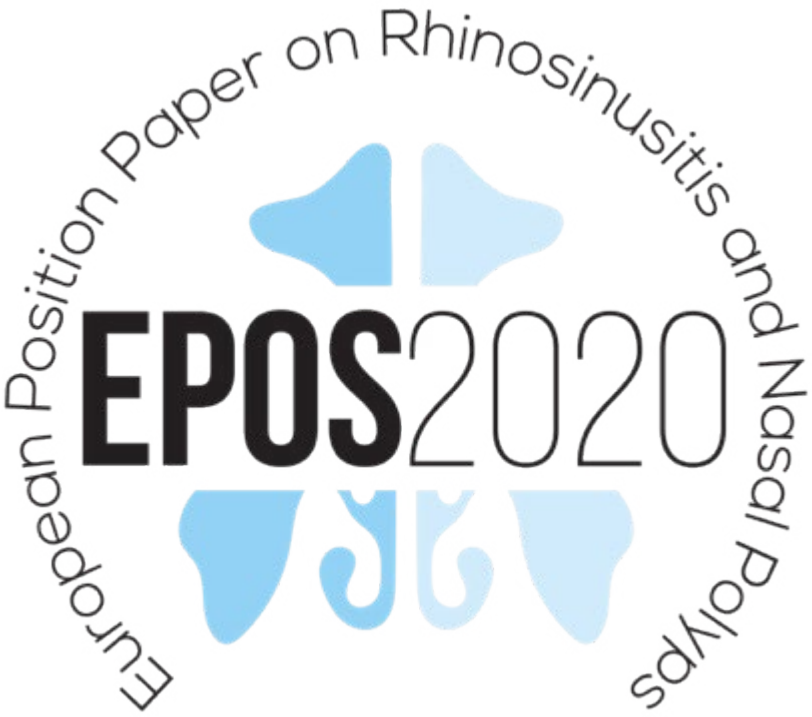
O Dr. Metin Onerci relatou despesas com viagens e cursos de cadáveres da STORZ.

O Dr. Mahdi Shkoukani relatou ser membro do conselho consultivo da MEDA Pharmaceuticals MEA FZ-LLC, Emirados Árabes Unidos.

O Dr. Ian Witterick relatou a propriedade de ações da Proteocyte Diagnostcis Inc. e fazia parte do conselho consultivo da Sanofi Genzyme.

O Dr. Retno Wardani relatou doações da Abbott Indonesia, honorários de palestrante, acomodação e despesas de viagem da P&G, Menarini, Zuellig Pharm e patrocínio da Advance Medica Corpora.

Os seguintes autores não relataram nenhum relacionamento financeiro relevante:
Dr. Peter Hellings, Dr. Sanna Toppila-Salmi, Dr. Wilma Terezinha Anselmo Lima, Dr. Fuad Baroody, Dr. Christian von Buchwald, Dr. Anders Cervin, Dr. Jannis Constantinidis, Dr. Richard Douglas, Dr. Anita Hafner, Dr. Livije Kalogjera, Dr. Andrew Knill, Dr.Basile Nicolas Landis, Dra. Jacqueline Limpens, Dra. Sarah Lebeer, Dra. Olga Lourenco, Dra. Paolo Maria Matricardi, Dra. Cem Meco, Dra. Liam O'Mahony, Dra. Brent Senior, Dra. Timothy Smith, Dra. Thijs Teeling, Dr. Peter Valentin Tomazic, Dr. De Yun Wang, Dr. Luo Zhang, Dr. Paolo Battaglia, Dr. Cecilia Ahlström-Emanuelsson, Dr. Mohammad Aloulah, Dr. Mohannad Al-Qudah, Dr. Saad Alsaleh, Rashid Alabri, Dr. Saied Alhabash, O Dr. Aleksandra Aleksic, Dr. Adrian Agius, Dr. Silvio Albu, Dr. Muad Aziz Baban, Dr. Tomislav Baudoin, Dr. Achim Beule, Dr. Khaled Bofares, Dr. Itzhak Braverman, Dr. Richard Byaruhanga, Dr. Claudio Callejas Dr. Lisa Caulley, Dr. Caius-Codrut Sarafoleanu, Dr. Desderius Chussi, Dr. Eugenio de Corso, Dr. Lal Devyani, Dr. Usama El Hadi, Dr. Ahmed Elfarouk, Dr. Philippe Eloy, Dr. Shokrollah Farrokhi, Dr. Ferrari Michel, Dr. Giov anni Felisati, Dr. Roman Fishchuk, Dr. Boris Grdinic, Dr. Paulo Gonçalves, Prof. Usamah Hadi, Dr. Julio Heinichen, Dr. Salina Husain, Dr. Aneeza Hamizan, Dr. Justinas Ivaska, Dr. Frodita Jakimovska, Dr. Ljiljana Jovancevic, Dr. Reda Kamel, Dr. Sergei Karp ischenko, Dra. Emily Kakande, Dra. Yew Kwang Ong, Dra. José Letort, Dra. Andrey Lopatin, Dra. Zhang Luo, Dra. Abdelhak Mahdjoubi, Dr. Jane Netkovski, Dr. Dieudonné Nyenbue Tshipukane, Dr. Andrés Obando, Dr. Muge Ozkan, Dr. Richard Orlandi, Dr. Kheir Ouennoug hy, Dr. Aleksandar Peric, Dr. Jan Plzak, Dr. Emmanuel Prokopakis, Dr. Alkis Psaltis, Dr. Benoit Pugin, Dr. Marco Raftopulos, Dr. Philippe Rombaux, Chae-Seo Rhee, Dr. Kafui Searyoh, Prof. Arthur K. Shukuryan, Dr. Sverre Steinsvag, Dr. David Smyth, Dr. Marian Sicak, Dr.Tanja Soklic Kosak, Dr. Par Stjarne, Dr. Semia Sahtout, Dr. Budi Sutikno, Dr. Kim Sung Wam, Prof. Shi Jianbo, Prof. Tang Ing Ping, Dr. Thuy Tran, Prof. Pongsakorn Tantilipikorn, Prof. Sanguansak Thanaviratananich, Dr. Jure Urbancic, Dr. A runas Valiulis, Dr. Carolina Vasquez de Aparicio, Dra. Dilyana Vicheva, Prof. Richard Voegels, Dra. Paula Virkula, Dr. Gil Vicente, Dr. Martin Wagenmann, Dr. Dehui Wang, Dr. Antje Welge-Lussen, Dr. Erin Wright, Dr. Dmytro Zabolotniy Dra. Bella Zsolt.


European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
EPOS2020

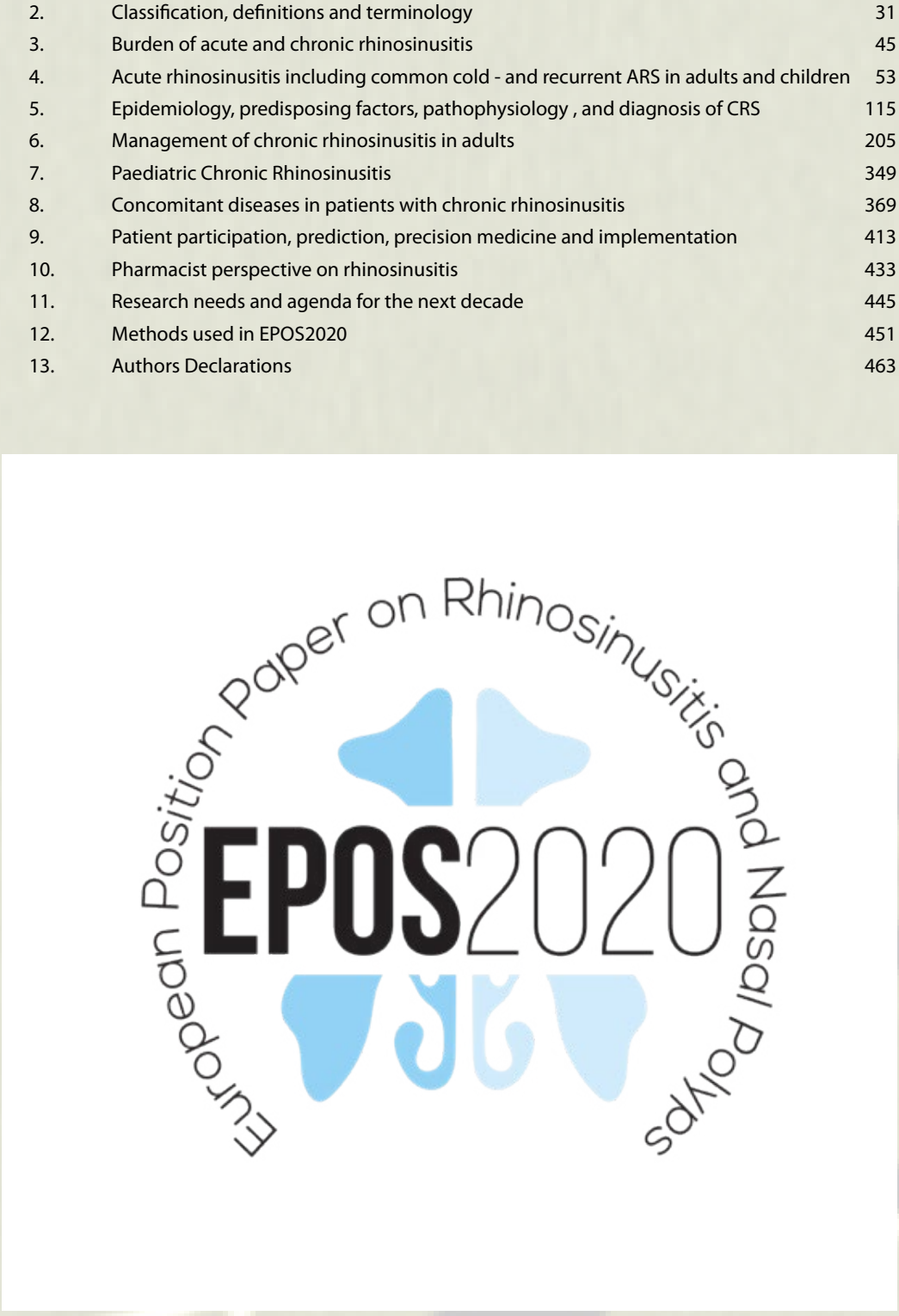
CONTENT

Position paper

Wytske J. Fokkens, Valerie J. Lund, Claire Hopkins, Peter W. Hellings, Robert Kern, Sietze Reitsma, Sanna Toppila-Salmi, Manuel Bernal-Sprekelsen, Joaquim Mullol et al.

European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020, Suppl. 29: 1 - 464.

1.	Executive Summary including management schemes	1
2.	Classification, definitions and terminology	31
3.	Burden of acute and chronic rhinosinusitis	45
4.	Acute rhinosinusitis including common cold - and recurrent ARS in adults and children	53
5.	Epidemiology, predisposing factors, pathophysiology , and diagnosis of CRS	115
6.	Management of chronic rhinosinusitis in adults	205
7.	Paediatric Chronic Rhinosinusitis	349
8.	Concomitant diseases in patients with chronic rhinosinusitis	369
9.	Patient participation, prediction, precision medicine and implementation	413
10.	Pharmacist perspective on rhinosinusitis	433
11.	Research needs and agenda for the next decade	445
12.	Methods used in EPOS2020	451
13.	Authors Declarations	463



A tradução deste documento foi apoiado pela GSK.

Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

Av. Indianópolis, 1287 - Planalto Paulista
CEP 04063-002 - São Paulo - SP
Telefones: 0800 7710 821 - (11) 5053-7500 - FAX 5053-7512
WhatsApp (11) 95266-1614

www.aborlccf.org.br