

ABORL-CCF

Rinossinusites: Evidências e Experiências 2024

Realização



ABORL

A stylized profile of a human head facing right, composed of three horizontal bars: a green bar at the top, a yellow bar in the middle, and a blue bar at the bottom. The profile is partially obscured by the letters 'L' and 'F' of the 'ABORL' text.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA E CIRURGIA CERVICOFACIAL

Rinossinusites: Evidências e Experiências - 2024

Presidente ABORL-CCF: Fabrizio Ricci Romano
Presidente ABR: Otávio Bejzman Piltcher
Coordenação Geral: Wilma Terezinha Anselmo-Lima

Coordenadores de Seção

Eduardo Macoto Kosugi
Edwin Tamashiro
Eulalia Sakano
Fabiana Cardoso Pereira Valera
Fabrizio Ricci Romano
Marcus Miranda Lessa
Otávio Bejzman Piltcher
Renato Roithmann
Shirley Shizue Nagata Pignatari

Organização de Publicação:

Diretoria e Assessores - Gestão 2024

<https://aborlccf.org.br/diretoria-e-conselhos/>

Rinossinusites: Evidências e Experiências - 2024

Academia Brasileira de Rinologia (ABR) com o apoio da
Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI)

Autores da Academia Brasileira de Rinologia



**Alexandre Wady
Debes Felippu**

- Médico Preceptor do Instituto Felippu de Otorrinolaringologia
- Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP).



Camila Degen Meotti

- Preceptora da Residência de Otorrinolaringologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Fellowship em Rinologia pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- Mestre em Ciências Cirúrgicas pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.



Carolina Cincurá Barreto

- Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA).
- Supervisora do Programa de Residência Médica em Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (UFBA).
- Médica assistente do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Prof. Edgar Santos (UFBA).



Eduardo Macoto Kosugi

- Professor Adjunto Livre-Docente do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).
- Coordenador do Fellowship em Rinologia da UNIFESP-EPM.
- Supervisor do Programa de Residência Médica em Otorrinolaringologia da UNIFESP-EPM.



Edwin Tamashiro

- Professor Associado em Otorrinolaringologia - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP - USP).



Eulalia Sakano

- Professora Associada da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas-Unicamp.
- Responsável pelo Setor de Rinologia do Instituto de Otorrinolaringologia da Unicamp (IOU).



Fabiana Cardoso Pereira Valera

- Professora Associada do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.



Gabriela Ricci Lima Luz Matsumoto

- Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM).
- Médica Assistente da Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica da UNIFESP-EPM.



Leonardo Lopes Balsalobre Filho

- Professor Afiliado do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da UNIFESP-EPM.



Fabio de Rezende Pinna

- Professor Livre Docente - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Diretor Técnico do Grupo de Rinologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.



Gustavo Subtil Magalhães Freire

- Supervisor do Programa de Residência Médica em Otorrinolaringologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB - UnB).
- Fellowship em Rinologia no HUB - UnB.
- Mestrado em Ciências Médicas pela Universidade de Brasília (UnB).



Marcel Menon Miyake

- Professor da Graduação e Pós-Graduação - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.
- Médico Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de SP.
- Pós-Doutor em Otorrinolaringologia pela FMRP-USP.



Fabrizio Ricci Romano

- Presidente da Associação Brasileira De Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial (ABORL-CCF) Gestão 2024.
- Doutor em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Pós-Doutor em Otorrinolaringologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo (FMRP-USP).



João Ferreira Mello Junior

- Professor Livre-Docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



Marcio Nakanishi

- Doutor em Otorrinolaringologia - Faculdade de Medicina da USP.
- Fellowship em Rinologia Jikei University School of Medicine, Tóquio - Japão.
- Pós-Doutor em Olfato pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP).
- Pesquisador Associado - Faculdade Medicina da Universidade de Brasília.



Marco Aurélio Fornazieri

- Professor Adjunto de Otorrinolaringologia da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).
- Doutor, Pós-Doutor e Fellowship em Rinologia pela Universidade de São Paulo - USP.
- Pós-Doutor em Distúrbios do Olfato e Paladar pela Universidade da Pensilvânia e FMUSP.



Miguel Soares Tepedino

- Professor Adjunto FCM-UERJ, Coordenador da Rinossinusologia e Cirurgia Endoscópica da Base do Crânio do HUPE-UERJ.
- Chefe do Serviço de ORL da Policlínica de Botafogo.
- Doutor e Complementação Especializada em Cirurgia Endoscópica Nasal e da Base do Crânio pela FMUSP.
- Pós-doutor pela Escola Paulista de Medicina-UNIFESP.



Renato Roithmann

- Professor Adjunto de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Luterana do Brasil - RS.
- Associate Scientific Staff, Department of Otolaryngology Mount Sinai Hospital, Toronto, Canadá.



Marcus Miranda Lessa

- Professor Associado da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.
- Professor Livre Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.



Olavo de Godoy Mion

- Professor Colaborador da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- Diretor do Departamento de Alergia da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial.



Ricardo Landini Lutaif Dolci

- Professor Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo.
- Doutor pela Ohio State University e Santa Casa de São Paulo.



Mariana Dalbo Contrera Toro

- Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente- FCM/UNICAMP
- Doutoranda em Ciências da Cirurgia - FCM/UNICAMP



Otávio Bejzman Piltcher

- Professor Associado Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da FAMED UFRGS.
- Presidente da Academia Brasileira de Rinologia (Gestão 2024).



Richard Louis Voegels

- Professor Associado Livre Docente da FMUSP.
- Diretor de Rinologia do HCFMUSP.



Roberto Eustáquio Guimarães

- Professor da Faculdade de Medicina da UFMG.
- Professor Livre Docente USP - Ribeirão Preto.
- Membro Efetivo da Academia Mineira de Medicina.



Shirley Shizue Nagata Pignatari

- Professora Adjunta Departamento ORL-CCP, Disciplina de Otorrinolaringologia Pediátrica UNIFESP-EPM.



Thiago Freire Pinto Bezerra

- Professor Adjunto e Coordenador da Disciplina de Otorrino da UFPE.
- Vice-coordenador da Pós-Graduação em Cirurgia da UFPE.
- Médico Otorrinolaringologista do HC/EBSEHR/UFPE.
- Editor de Rinologia da International Archives Otolaryngology.



Vanessa Ramos Pires Dinarte

- Doutora pela FMRP-USP.
- Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas Faculdade de Medicina de Marília (HCFAMEMA).
- Supervisora da Residência Médica da FAMEMA.



Wilma Terezinha Anselmo-Lima

- Professora Titular do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Autores da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia



Fábio Chigres Kuschnir

- Professor Associado, Departamento de Pediatria Faculdade de Ciências Médicas - Universidade do Estado do Rio de Janeiro
- Presidente da ASBAI gestão 2023/2024



Dirceu Solé

- Professor Titular e Livre Docente, Disciplina de Alergia, Imunologia e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina-Universidade Federal de São Paulo



Ekaterini Simões Goudouris

- Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFRJ
- Diretora Científica da ASBAI gestão 2023/2024



Faradiba Sarquis Serpa

- Especialista em Alergia e Imunologia pela ASBAI. Mestrado pela UFRJ e Doutorado pela UFES.
- Professora da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, ES



José Laerte Boechat

- Professor Adjunto, Faculdade de Medicina - Universidade Federal Fluminense
- Professor Auxiliar Convocado, Faculdade de Medicina - Universidade do Porto



Norma de Paula Motta Rubini

- Professora Titular Emérita de Alergia e Imunologia da Escola de Medicina e Cirurgia - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO



Sérgio Duarte Dortas Junior

- Médico do Serviço de Imunologia Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ)
- Professor Adjunto de Clínica Médica Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP/UNIFASE)

Sumário

1. Introdução	14
1.1 Definição de Rinossinusite.....	14
2. Rinossinusite Aguda	15
2.1 Diferenciação entre Rinossinusite Aguda Viral e Bacteriana	15
2.1.1 História Natural da Rinossinusite Aguda Viral	15
2.1.2 Rinossinusite Aguda Bacteriana (RSAB).....	15
2.2 Critérios Diagnósticos da Rinossinusite Aguda	16
2.2.1 Sintomas	16
2.2.2 Exames Complementares	17
2.3 Tratamento da Rinossinusite Aguda	18
2.3.1 Antivirais.....	18
2.3.2 Antibióticos.....	19
2.3.3 Corticosteroides Sistêmicos.....	21
2.3.4 Corticosteroides intranasais	21
2.3.5 Soluções salinas nasais	21
2.3.6 Descongestionantes orais e intranasais.....	22
2.3.7 Anti-histamínicos	22
2.3.8 Anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos comuns.....	22
2.3.9 Mucolíticos	22
2.3.10 Fitoterápicos.....	23
2.3.11 Probióticos e Imunomoduladores	23
2.4 Proposta do EVIDÊNCIAS e EXPERIÊNCIAS para as RSA (de viral a bacteriana)	23
3. Rinossinusite Aguda Recorrente (RSAR).....	24
3.1 Definição e Investigação	24
3.2 Fatores Predisponentes	24
3.2.1 Fatores Anatômicos	24
3.2.2 Alergia.....	24
3.2.3 Imunodeficiências	25
3.3 Tratamento da RSAR	26
3.3.1 Corticosteroides Intranasais	26
3.3.2 Antibióticos.....	26
3.3.3 Cirurgia	26
4. Resistência Bacteriana	27
5. Complicações de Rinossinusites	28
5.1 Complicações Orbitárias.....	28
5.1.1 Diagnóstico	28
5.1.2 Classificação	28

5.1.3	Tratamento	29
5.2	Complicações intracranianas	29
5.2.1	Diagnóstico	29
5.2.2	Microbiota	30
5.2.3	Tratamento	30
5.3	Complicações ósseas	31

6. Particularidades da RSA nas crianças 32

6.1	Epidemiologia na criança.....	32
6.2	Seios paranasais na criança	32
6.3	Definição e classificação da RSA na criança	32
6.3.1	Diagnóstico da RSAB na criança.....	32
6.3.2	Exame endoscópico na criança.....	32
6.3.3	Estudo por imagem na criança	32
6.3.4	Diagnóstico diferencial na criança	33
6.4	Bacteriologia na criança	33
6.5	Tratamento medicamentoso da RSAB nas crianças.....	33
6.5.1	Antibióticos na RSAB nas crianças	33
6.5.2	Corticosteroides intranasais nas crianças.....	33
6.6	Rinossinusite aguda recorrente nas crianças.....	33

7. Investigação da Rinossinusite Crônica (RSC)..... 35

7.1	História Clínica	35
7.1.1	Fatores Ambientais.....	35
7.1.2	Fatores Sistêmicos	35
7.1.3	Fatores Genéticos	35
7.2	Avaliação de gravidade de sintomas e de qualidade de vida	35
7.2.1	SNOT - 22	35
7.2.2	Escala Visual Analógica (EVA)	35
7.3	Testes Olfativos.....	36
7.3.1	Teste de Identificação de Odor Digital Multiscent-20.....	37
7.3.2	Teste do Centro de Pesquisa Clínica Quimiossensorial de Connecticut (CCCRC).....	37
7.3.3	Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®)	37
7.4	Endoscopia nasal (Escala de pólipos nasais e Lund-Kennedy).....	38
7.4.1	Escala de pólipos nasais (EPN).....	38
7.4.2	Sistema de pontuação endoscópica de Lund-Kennedy	38
7.5	Biópsia	38
7.6	Cultura da secreção sinusal	39
7.7	Avaliação Alergológica	39
7.7.1	Exames Laboratoriais.....	40
7.7.2	Teste de sensibilidade à aspirina (ácido acetilsalicílico)	40
7.8	Exames de Imagem	41
7.9	Comorbidades	41

7.9.1	Rinite alérgica	41
7.9.2	Asma	42

8. Rinossinusite Crônica Sem Pólipos Nasais (RSCsPN).....44

8.1	Alterações Anatômicas e Iatrogênicas.....	44
8.1.1	Alterações Anatômicas	44
8.1.2	Iatrogênicas	45
8.2	Sinusite Odontogênica	45
8.2.1	Diagnóstico	45
8.2.2	Tratamento	46
8.2.3	Tratamento Clínico.....	46
8.2.4	Tratamento cirúrgico	46
8.3	RSC e Imunodeficiências.....	47
8.4	Granulomatose com Poliangite (GPA).....	49
8.5	Discinesia Ciliar Primária	51
8.5.1	Quadro Clínico	51
8.5.2	Diagnóstico	51
8.5.3	Tratamento	51
8.6	Rinossinusite Crônica sem Pólipos Nasais NÃO-TIPO 2	52

9. Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais.....54

9.1	Fibrose Cística.....	54
9.1.1	Quadro Clínico da Fibrose Cística	54
9.1.2	Tratamento da Fibrose Cística	54
9.2	Doença Atópica do Compartimento Central (DACC).....	55
9.2.1	Comparação com outras doenças alérgicas respiratórias.....	55
9.2.2	Endoscopia nasal na Doença Atópica do Compartimento Central	55
9.2.3	Tomografia Computadorizada dos seios paranasais na Doença Atópica do Compartimento Central	55
9.2.4	Tratamento clínico	56
9.2.5	Tratamento cirúrgico	56
9.3	Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina ou Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs): DREA.....	56
9.3.1	Diagnóstico Clínico da DREA.....	56
9.3.2	Tratamento clínico apropriado da DREA.....	57
9.3.3	Tratamento cirúrgico da DREA.....	57
9.3.4	Tratamento da Asma na DREA.....	58
9.3.5	Terapia a longo prazo com aspirina após dessensibilização na DREA.....	58
9.3.6	Tratamento com biológicos na DREA.....	58
9.4	Granulomatose Eosinofílica com Poliangite (GEPA).....	58
9.5	Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais TIPO 2	60
9.5.1	Fisiopatologia	60
9.5.2	Sintomas e Diagnóstico	60

9.5.3	Tratamento Clínico em pacientes não operados	61
-------	--	----

10. Tratamento Cirúrgico das Rinossinusites.....62

10.1	Pré-Operatório.....	62
10.1.1	Indicação cirúrgica.....	62
10.1.2	Momento para indicação cirúrgica.....	62
10.1.3	Avaliação e cuidados pré-operatórios	62
10.1.4	Medicamentos pré-operatórios.....	63
10.1.5	Tomografia de Seios Paranasais pré-operatório	63
10.1.6	Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).....	63
10.2	Técnicas cirúrgicas	64
10.2.1	Cirurgia endoscópica nasossinusal	64
10.2.2	Técnica centrípeta.....	64
10.2.3	Extensão da cirurgia	64
10.2.4	Preservação ou ressecção da mucosa	65
10.2.5	Ressecção da concha média	65
10.2.6	Cirurgia das conchas inferiores.....	65
10.2.7	Cirurgia primária vs. cirurgia revisional	66
10.2.8	Acessos estendidos ao frontal	66
10.2.9	Acessos estendidos ao seio maxilar	67
10.2.10	Acessos estendidos ao esfenoidal	67
10.2.11	Acessos Cirúrgicos Externos para Rinossinusites	67
10.3	Complicações cirúrgicas.....	68
10.4	Pós-operatório.....	68
10.4.1	Prognóstico pós-operatório.....	68
10.4.2	Cuidados e curativos pós-operatórios	68
10.4.3	Medicamentos orais pós-operatórios.....	69
10.4.4	Lavagem nasal com solução salina	69
10.4.5	Lavagem nasal em alto volume com corticosteroide.....	70
10.4.6	Xilitol.....	70
10.4.7	Antibiótico Intranasal	70
10.4.8	Descongestionante Intranasal	70
10.4.9	Outros componentes	71
10.4.10	Stents com liberação de corticosteroide	71

11. Biológicos no tratamento da Rinossinusite Crônica.....72

11.1	Biológicos disponíveis para o tratamento da RSCcPN	72
11.1.1	Omalizumabe	72
11.1.2	Mepolizumabe.....	72
11.1.3	Dupilumabe	73
11.2	Biológicos ainda em estudo (sem aprovação para RSCcPN).....	74
11.2.1	Benralizumabe.....	74
11.2.2	Tezepelumabe.....	74

11.3	Quando indicar um biológico para RSC?.....	75
12.	Rinossinusite Crônica na criança	77
12.1	Introdução	77
12.2	Diagnóstico da RSC na criança	77
12.2.1.	Diagnóstico Clínico	77
12.2.2.	Exame Físico	77
12.2.3.	Exames de Imagem.....	77
12.3	Diagnóstico Diferencial da RSC na criança.....	78
12.3.1	Rinite Alérgica.....	78
12.3.2	Adenoidite	78
12.3.3	Infecções Virais	78
12.3.4	Anomalias Anatômicas	78
12.4	Fatores predisponentes da RSC na criança.....	78
12.4.1	Anatomia do nariz e seios paranasais.....	78
12.4.2	Hipertrofia adenoideana	78
12.4.2	Infecções virais	78
12.4.3	Rinite Alérgica.....	78
12.4.4	Asma.....	78
12.4.5	Tabagismo passivo	78
12.4.6	Doença do refluxo gastroesofágico.....	79
12.4.7	Imunodeficiências	79
12.4.8	Fibrose Cística.....	79
12.4.9	Discinesia ciliar primária.....	79
12.5	Tratamento clínico da RSC na criança.....	79
12.5.1	Antibióticos.....	79
12.5.2	Corticosteroide oral	79
12.5.3	Corticosteroide intranasal	79
12.5.4	Solução salina nasal.....	80
12.5.5	Imunomoduladores	80
12.6	Tratamento cirúrgico da RSC na criança	80
12.6.1	Adenoidectomia	80
12.6.2	Cirurgia Endoscópica Nasossinusal (CENS)	80
13.	Rinossinusites Fúngicas	81
13.1	Bola Fúngica	81
13.2	Rinossinusite Fúngica Alérgica.....	81
13.3	Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda.....	83
13.4	Rinossinusite Fúngica Invasiva Crônica.....	84
	Referências Bibliográficas.....	85

1. Introdução

No dinâmico campo da Otorrinolaringologia, o entendimento e tratamento das rinossinusites continua a evoluir, refletindo uma confluência de novas pesquisas, tecnologias avançadas e práticas clínicas estabelecidas. Reconhecendo a necessidade de manter a comunidade médica atualizada com as mais recentes evidências e práticas recomendadas, um grupo de especialistas se reuniu para revisar e atualizar o último Consenso sobre Rinossinusites de 2017. Este encontro de mentes, composto por líderes em pesquisa e prática clínica, culminou na publicação de: **“Rinossinusites: Evidências e Experiências - 2024”**.

Este documento é uma peça essencial para todos os profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento das rinossinusites, fornecendo uma base sólida para práticas clínicas fundamentadas e eficazes. O objetivo principal deste Consenso atualizado é esclarecer os conceitos mais recentes, destacar a importância de um diagnóstico preciso e promover abordagens de tratamento que reflitam as melhores práticas baseadas em evidências sólidas. Ao fazer isso, buscamos não apenas melhorar os resultados dos pacientes, mas também orientar os profissionais de saúde através de um panorama clínico que está constantemente em transformação.

1.1 Definição de Rinossinusite

A rinossinusite é definida como um processo inflamatório da mucosa do nariz e dos seios paranasais. Essa inflamação pode ser decorrente de causas infecciosas e/ou não infecciosas. As rinossinusites podem ser classificadas de acordo com a duração do processo inflamatório e a frequência de seu aparecimento.^{1,2}

Rinossinusite Aguda (RSA): É caracterizada por sintomas que duram até 12 semanas. O diagnóstico baseia-se na presença de 2 ou mais sintomas:

- Obstrução nasal;
- Rinorreia anterior ou posterior;
- Dor ou pressão facial;
- Redução ou perda do olfato (ou tosse no caso de pacientes pediátricos).

Não há necessidade de complementação radiológica ou endoscópica para o diagnóstico. Em pacientes pediátricos, o critério de alteração do olfato é substituído por tosse.^{3,4}

Rinossinusite Crônica (RSC): Definida por sintomas que duram mais de 12 semanas. O paciente deve apresentar pelo menos dois dos seguintes sintomas:

- Obstrução nasal;
- Rinorreia anterior ou posterior;
- Dor ou pressão facial;
- Redução ou perda do olfato (ou tosse no caso de pacientes pediátricos).

Além disso, deve haver evidência de inflamação na endoscopia nasal e/ou tomografia computadorizada.^{3,4}

Neste Consenso, agrupamos a evidência de RSC pela presença (RSCcPN) e ausência de pólipos nasais (RSCsPN).

Rinossinusite Aguda Recorrente (RSAR): Quando o paciente apresenta 4 ou mais episódios de RSAB, com períodos de normalidade entre as crises. Consideramos somente quadros de RSAB pela necessária diferenciação de excesso de resfriados, que apresentam menor dificuldade terapêutica e menor repercussão no dia a dia dos pacientes que os quadros bacterianos. A comprovação de normalidade entre as crises se faz necessária para diferenciar a RSAR da RSC.

Vale ressaltar que essa classificação baseada no tempo dos sintomas é arbitrária e não considera a fisiopatologia subjacente. De maneira geral, a rinossinusite aguda é predominantemente de origem infecciosa, enquanto a RSC representa um processo mais complexo e multifatorial. Assim como a RSA pode ser causada por diversos agentes, RSC é um termo genérico que abrange diversas doenças com fisiopatologia e mecanismos distintos, que devem ser corretamente identificados para um melhor tratamento dos pacientes.

2. Rinossinusite Aguda

O diagnóstico da RSA deve ser focado na diferenciação entre etiologia viral e bacteriana, o que norteia a escolha do tratamento. Seguindo este raciocínio terapêutico, os termos resfriado comum, infecção de vias aéreas superiores (IVAS) e RSA viral (RSAV) serão considerados sinônimos nesta diretriz.

Estima-se que os adultos possam apresentar de dois a cinco episódios de RSAV, e as crianças em idade escolar, de sete a dez resfriados comuns por ano.⁵ A grande incidência da RSA, associada à frequente procura por atendimento médico nestes episódios, faz com que a RSA seja uma das doenças mais comumente diagnosticadas em ambiente ambulatorial, responsável por 2 a 10% das consultas de atenção primária e otorrinolaringológicas.⁶ Mesmo que autolimitadas na vasta maioria das vezes, estas infecções têm um impacto significativo na vida dos pacientes, que acabam por utilizar um grande número de medicamentos frequentemente desnecessários e com efeitos adversos. A diferenciação entre quadros virais e bacterianos e a avaliação de custo-benefício das variadas opções terapêuticas se torna essencial em termos de saúde coletiva e individual. A importância desse tema deve ser compartilhada com os pacientes.

2.1 Diferenciação entre Rinossinusite Aguda Viral e Bacteriana

2.1.1 História Natural da Rinossinusite Aguda Viral

As rinossinusites agudas são processos autolimitados, sendo essencialmente virais nos primeiros 7 a 10 dias, com uma clara melhora após o quinto dia. Quadros com duração superior a 10 dias ainda são predominantemente virais, desde que não haja piora significativa dos sintomas ou sinais de complicações. Em algumas situações, quadros virais podem durar mais de 3 semanas. Estima-se que apenas 0,5% a 2% das RSA virais evoluam para quadros bacterianos em adultos, e de 5-13% em crianças.⁷⁻⁹

Os quadros virais têm uma evolução temporal bem clara, com piora abrupta nos primeiros dias e subsequente melhora gradual que pode variar de poucos dias a cerca de 3-4 semanas. Rinorreia, espirros, dor de garganta e cefaleia começam logo no início do quadro. Obstrução nasal, mal-estar, mialgia e calafrios aparecem no dia seguinte. Por fim, sobrevém a tosse. Esta sequência temporal ilustra três estágios da rinossinusite:

- primeiro, sintomas da superfície dos sítios primários (nariz) e sua drenagem (garganta);
- segundo, inflamação mais profunda nos tecidos e a resposta do corpo à infecção (viremia); e
- terceiro, os tecidos afetados começam a se restabelecer.^{9,10}

Em crianças, se observa uma distribuição bifásica dos

sintomas: nos três primeiros dias, prevalecem febre, sono ruim, irritabilidade, adinamia e cefaleia; a partir do quarto dia, coriza, tosse, dor de garganta e inapetência dominam o quadro, podendo persistir por até 2 semanas.¹¹

Por vezes, a recuperação da RSAV pode não ser tão rápida, podendo demorar até 3-4 semanas para resolução completa.

A Academia Brasileira de Rinologia (ABR) recomenda que estes quadros de RSAV que levam mais do que 7-10 dias para recuperação completa, apresentando melhora lenta e progressiva, sejam chamados de Rinossinusite Aguda Viral Prolongada (RSAVP), para reforçar o conceito de que mesmo quadros prolongados ainda costumam ser de origem viral.

Em conclusão, a história natural da rinossinusite aguda viral apresenta um claro padrão de evolução dos sintomas, com pico intenso nos primeiros dias e melhora gradual que usualmente leva poucos dias mais, mas pode se prolongar por até 3-4 semanas. Essa alta intensidade nos primeiros dias não é sugestiva de quadros bacterianos, não devendo ser utilizada pelo médico como critério para utilização de antibióticos, assim como a duração do quadro isoladamente, já que os quadros virais podem ser prolongados, mas que normalmente apresentam melhora gradativa.

2.1.2 Rinossinusite Aguda Bacteriana (RSAB)

Quando o paciente apresenta deterioração clínica após o quinto dia, ou ausência de melhora após o décimo dia, se deve considerar a possibilidade de uma evolução para quadro bacteriano.³ Nenhum sintoma isolado é patognomônico de RSAB. Estima-se que secreção purulenta tenha sensibilidade de 77% e especificidade de 54%; recaída dos sintomas, 74% e 41%; congestão ou obstrução nasal, 83% e 24%, respectivamente.¹² Uma tradução dessa baixa especificidade se verifica no estudo de Rubin et al., onde mesmo entre os pacientes que apresentaram os 3 principais sintomas (secreção nasal, obstrução nasal e dor facial) por mais de 10 dias, apenas 40% a 50% tinham RSAB comprovada.¹³ Por isso, para aumentar a especificidade do diagnóstico de RSAB, o EPOS2020 utiliza um padrão de unilateralidade e gravidade e considera que, além dos sintomas por mais de 10 dias, o paciente precisa apresentar pelo menos 3 destes 5 sintomas: secreção amarelada com predomínio unilateral, dor local intensa (geralmente unilateral), febre > 38°C, proteína C reativa (PCR) e/ou velocidade de hemossedimentação (VHS) aumentados, e dupla piora (melhora seguida de piora).⁴ O ICAR-RS-2021 utiliza este mesmo critério de unilateralidade e gravidade para diagnóstico de RSAB em crianças. Nos adultos, o ICAR-RS-2021 só leva em consideração a duração e evolução do quadro para o diagnóstico de RSAB, focando principalmente

na dupla piora. Porém, uma vez feito o diagnóstico de RSAB, a recomendação da diretriz americana é de aguardar mais 1 semana antes de iniciar antibiótico.³

Vale lembrar que muitos pacientes apresentam comorbidades, como rinite alérgica por exemplo, que podem ser exacerbadas por processos virais, o que poderia causar a resolução incompleta dos sintomas nasais, não sendo então indicativa de evolução para RSAB. Como os sintomas de infecções de via aérea superior em geral são muito semelhantes, é difícil a diferenciação etiológica antes de 10 dias de sintomas.

Segundo a ABR, deve-se considerar o diagnóstico de RSAB quando o paciente apresentar sintomas de RSA com:

- Piora importante do quadro (aumento de intensidade/gravidade e/ou sinais de unilateralidade) após melhora dos primeiros 5 dias - dupla piora OU;
- Manutenção do quadro intenso inicial sem melhora gradual após 14 dias.

Considera-se aumento da intensidade ou gravidade quando o paciente apresenta piora de sintomas, especialmente a dor e a rinorreia, ou ainda aparecimento de febre, após o pico normal de piora dos sintomas dos primeiros 2-3 dias, ou seja, uma recaída quando o paciente já estava melhorando do quadro. E se consideram sinais de unilateralidade quando o paciente apresenta mudança de padrão dos sintomas com claro predomínio unilateral, especialmente a dor e a rinorreia, após o início mais difuso (bilateral) que é típico dos quadros virais.

A ABR recomenda que o diagnóstico da RSA, RSAV, RSAVP e RSAB seja realizado conforme o Quadro 2.1

e Figura 2.1. Situações atípicas, muito distintas das descritas nesta diretriz, devem ser encaminhadas ao especialista para avaliação mais aprofundada.

2.2 Critérios Diagnósticos da Rinossinusite Aguda

O diagnóstico da RSA é essencialmente clínico. Desta forma, pode ser realizado sem a utilização de exames radiológicos ou endoscópicos, de acordo com o **Quadro 2-1**. Os parâmetros clínicos ou suas combinações são todos de valor diagnóstico limitado¹² e não são preditivos para a resposta ao tratamento com antibióticos.¹⁴

2.2.1 Sintomas

A rinorreia purulenta, apesar de ser classicamente associada à etiologia bacteriana, não demonstrou ser um preditor adequado para RSAB, tanto em adultos quanto em crianças, já que a prevalência de crescimento bacteriano (através de punção do seio maxilar ou culturas guiadas por endoscopia) variou de 31% a 61,1%.^{12,15,16} Já a dor facial e dentária, especialmente quando unilaterais, demonstraram ser os melhores preditores entre os sintomas.¹² A rinoscopia anterior, embora seja um exame limitado à região anterior das fossas nasais, é capaz de demonstrar sinais de inflamação, como edema, hiperemia e rinorreia.¹⁷

O diagnóstico diferencial entre quadros virais e bacterianos e seu consequente tratamento não deve ser baseado em sintomas isolados, devido ao seu baixo valor preditivo positivo, mas sim no binômio “duração e

Quadro 2.1: Diagnóstico das rinossinusites agudas

Doença	Critérios
Rinossinusite Aguda (RSA)	Dois ou mais sintomas por até 12 semanas: <ul style="list-style-type: none"> • Obstrução/congestão nasal; • Rinorreia anterior/posterior; • Dor/pressão facial; • Redução do olfato (tosse em crianças). Sem necessidade de exame físico e radiológico para diagnóstico.
Rinossinusite Aguda Viral (RSAV)	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios de RSA; • Sintomas mais intensos nos primeiros 2-3 dias; • Melhora gradativa, normalmente até 14 dias.
Rinossinusite Aguda Viral Prolongada (RSAVP)	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios de RSA; • Sintomas mais intensos nos primeiros 2-3 dias; • Melhora gradativa mais lenta, podendo durar 3-4 semanas ou mais.
Rinossinusite Aguda Bacteriana (RSAB)	<ul style="list-style-type: none"> • Critérios de RSA; E <ul style="list-style-type: none"> • Piora importante do quadro (aumento de intensidade/gravidade e/ou sinais de unilateralidade) após melhora dos primeiros 5 dias - dupla piora; OU <ul style="list-style-type: none"> • Manutenção do quadro intenso inicial sem melhora gradual após 14 dias.
Quadros atípicos ou muito distintos dos descritos acima devem ser encaminhados ao especialista para melhor elucidação.	

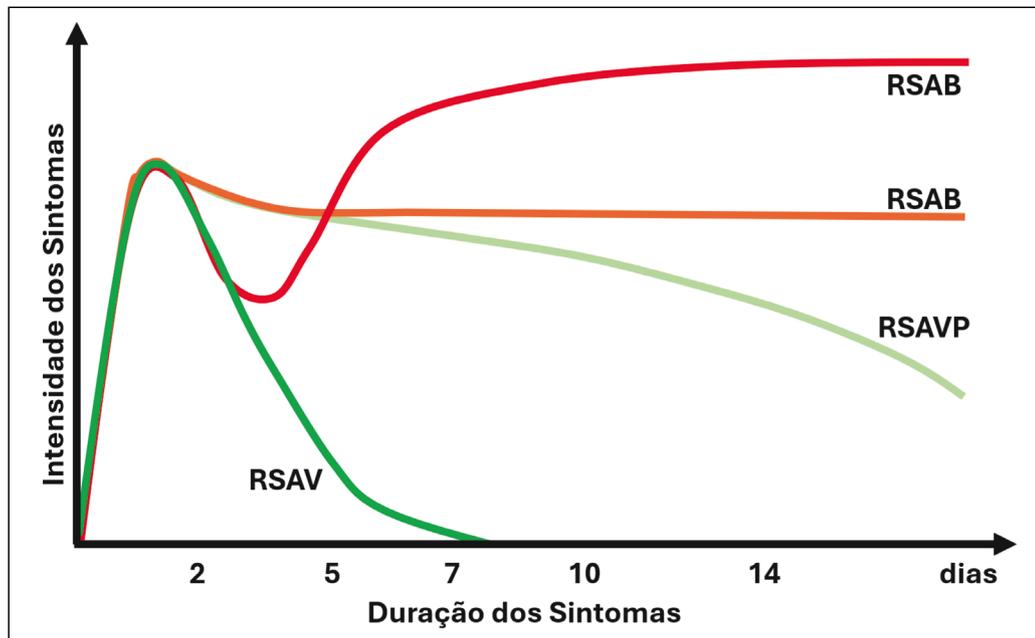


Figura 2-1: Duração e evolução dos sintomas na rinossinusite aguda. RSAV - rinossinusite aguda viral. RSAVP - rinossinusite aguda viral prolongada. RSAB - rinossinusite aguda bacteriana.

evolução” dos sintomas. Sempre é bom ressaltar que os quadros virais típicos têm piora abrupta nos primeiros dias e melhora gradativa após o quinto dia, sendo que a melhora completa pode demorar até 3-4 semanas. Portanto, uma duração maior que 10 dias, isoladamente, também não significa necessariamente transformação bacteriana.

2.2.2 Exames Complementares

2.2.2.1 Endoscopia Nasal

A endoscopia nasal preferencialmente após vasoconstricção, permite a inspeção adequada dos meatos médios, recessos esfenoidais e rinofaringe. Quando for necessária uma definição mais precisa do agente etiológico, principalmente após falha terapêutica de antibiótico empírico prescrito anteriormente, a endoscopia nasal permite, além da inspeção mais precisa, a coleta de amostragem para culturas da secreção no meato médio dos pacientes com suspeita de RSAB.

2.2.2.2 Testes Virais

A maioria dos quadros de infecções virais das vias aéreas superiores acaba sem um diagnóstico etiológico específico. Nas últimas décadas, as pandemias pelo vírus da influenza e mais recentemente pelo SARS-CoV-2 (COVID-19) aceleraram o desenvolvimento e acesso a testes rápidos de antígenos e testes moleculares (RT-PCR - reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real). Os testes moleculares são mais sensíveis e específicos, sendo considerados o teste padrão referência para o diagnóstico de influenza ou COVID-19, porém, seu resultado pode demorar horas ou dias para ser entregue a depender da demanda do laboratório que o realizar, o que torna o teste

rápido de antígeno mais interessante por seu resultado não depender da estrutura de laboratórios. Como regra prática, um teste rápido de antígeno positivo já é suficiente para o diagnóstico, mas um teste negativo em alta suspeita clínica exige a realização do teste molecular.

Especificamente para o influenza e para o SARS-CoV-2, a detecção precoce permite a introdução de tratamento específico quando indicado, ou ainda favorece a prevenção da disseminação desses vírus com o isolamento do paciente que teste positivamente.

Além dos testes específicos isolados para estes dois vírus, existem testes moleculares denominados painéis virais respiratórios que testam vários vírus respiratórios ao mesmo tempo, como Influenza A e B e Coronavírus (inclusive SARS-CoV-2), mas também rinovírus, adenovírus, vírus sincicial respiratório, metapneumovírus, parainfluenza etc. A depender da evolução e gravidade, estes exames podem ser úteis na tomada de decisão, sem contar o papel epidemiológico desta conduta. Porém, considerando a ausência de tratamento específico para os outros vírus que não sejam influenza ou SARS-CoV-2, não há indicação formal para a realização deste exame.

2.2.2.3 Cultura de Secreção

As culturas de nasofaringe ou sinusais não são imprescindíveis para o diagnóstico de RSAB, mas podem auxiliar na escolha do tratamento antibiótico em casos específicos.¹⁸ Uma das limitações do exame de nasofaringe é a possibilidade de colonização de algumas bactérias, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis* no epitélio respiratório, de modo que sua presença nem sempre indica infecção. Por outro lado, um estudo recente demonstrou que a identificação de *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*

na rinofaringe em pacientes com diagnóstico clínico de RSA estava associada com impacto mais significativo do tratamento com antibióticos.¹⁶

A cultura de meato médio guiada por endoscopia é um método diagnóstico altamente sensível e preciso para RSAB e pode ser mais sensível do que a cultura antral, dada a presença de bactérias patogênicas não encontradas na lavagem antral. A cultura guiada por endoscopia é um método viável e preferido para determinar a eficácia antimicrobiana e os padrões de resistência bacteriana.¹⁹

2.2.2.4 PCR e VHS

A Proteína C Reativa (PCR) e a Velocidade de Hemossedimentação (VHS) são biomarcadores inflamatórios e estão aumentados nas doenças bacterianas. Desta forma, nos casos duvidosos, se pode lançar mão destes exames séricos como um preditor de doença bacteriana. Entretanto, sua limitada especificidade faz com que o uso rotineiro não seja justificado.²⁰

2.2.2.5 Exames de imagem

Os exames de imagem não fazem parte do arsenal diagnóstico de RSA não-complicada. Além de não serem necessários, pois os achados clínicos são suficientes, estes exames envolvem maior custo e exposição à radiação.

Achados de imagem comuns em indivíduos com RSA são o espessamento da mucosa, níveis hidroaéreos (bolhas de ar entremeadas com líquido) e obstrução do complexo ostiomeatal.²¹ Porém, a maioria dos pacientes com resfriado comum também apresenta opacificação devido à presença de muco nos seios paranasais, o que torna o exame de imagem inadequado na diferenciação entre etiologia viral e bacteriana.²²

Além disso, estes achados podem ser vistos tanto em paciente com RSA quanto em pacientes acamados, nos casos de trauma e até mesmo em pacientes assintomáticos.²³ A tomografia de seios paranasais e/ou a ressonância magnética são reservadas para os casos de complicações ou na suspeita de outros diagnósticos (para descartar rinossinusite aguda).

A ABR recomenda que seja utilizado o padrão de sintomas, sua duração e evolução para o diagnóstico das rinossinusites agudas, sem a necessidade de exames complementares nos casos típicos e não graves. Exames complementares podem ser considerados nos casos atípicos ou com dúvida diagnóstica, especialmente após falha no tratamento inicial.

2.3 Tratamento da Rinossinusite Aguda

Em relação ao tratamento do resfriado comum e das rinossinusites agudas virais, o objetivo é proporcionar alívio dos sintomas, reduzir o tempo de convalescência e, por último, evitar complicações. Tudo isso sob um prisma de custo-efetividade. Ou seja, os benefícios da intervenção proposta devem ser superiores aos custos e aos riscos a curto e longo prazo da observação da evolução natural da doença. Nesse sentido, evitar efeitos adversos dos diferentes tratamentos pode ser mais relevante que adicionar efeitos benéficos com pequeno impacto clínico

ou que tenham um número de pacientes muito grande que precisam ser tratados para que um paciente tenha real benefício do tratamento (*NNT*, do inglês *Number Needed to Treat*), o que sugere um tratamento com baixa eficácia para esse grupo de pacientes.

A prevenção deve ser buscada com reforço das medidas de higiene, como lavar as mãos, o uso de máscaras e ainda o distanciamento social quando recomendável.²⁴⁻²⁷ Em relação à imunidade, a amamentação tem um papel bem definido, enquanto os probióticos ainda navegam no campo das hipóteses e das evidências indiretas sobre a forma como atuam no microbioma humano resultando também em um aumento de defesas contra os vírus. Essa classe de medicamentos, assim como os fitoterápicos, minerais e vitaminas, vem ocupando um espaço significativo nas opções terapêuticas com o mesmo propósito, mas ainda carecem de evidências definitivas para que seu uso se justifique em relação à história natural das infecções de via aéreas superiores pelos diferentes vírus ou bactérias.²⁸⁻³¹

Para fins didáticos, esta sessão abordará as classes terapêuticas e separará seu papel e evidência entre os quadros de etiologia viral (resfriados e RSAV) e os de etiologia bacteriana (RSAB), quando pertinente. Os estudos que avaliaram a eficácia de diferentes intervenções para pacientes com RSA pós viral, conforme a classificação proposta pelo EPOS2020, serão, para fins práticos, considerados de etiologia viral e, assim, incluídos no primeiro grupo. Contudo, como muitos desses pacientes apresentam sintomas por mais de 10 dias, em relação à interpretação dos tratamentos baseados na definição da escola americana, existirá uma dúvida se tal intervenção atuou sobre um quadro ainda resultante do processo inflamatório viral ou se foi efetivo para uma infecção bacteriana. Independentemente do entendimento do leitor, se reforça a ideia que mesmo quadros potencialmente bacterianos realmente melhoram sem o uso de antibióticos.

2.3.1 Antivirais

Em relação à influenza, se suspeitada e diagnosticada de forma precoce (nas primeiras 48 horas do início dos sintomas), há indicação do uso do oseltamivir. Essa droga diminui a replicação viral, encurtando a duração da doença e minorando o risco de complicações, dentre as quais está a RSAB.³²

A ABR recomenda o uso de oseltamivir nos casos de Influenza grave com diagnóstico precoce (em até 48 horas do início dos sintomas) para prevenção de potenciais complicações respiratórias.

Para o SARS-CoV-2, foram desenvolvidas novas drogas antivirais, como o Paxlovid®, formado pelo antivirais nirmatrelvir e ritonavir. No momento, sua indicação é para adultos com COVID-19 confirmada, leve a moderada, com alto risco de progressão para COVID-19 grave, incluindo hospitalização ou óbito. Não está indicado para pacientes que já tenham indicação de hospitalização por COVID-19 grave ou crítico, nem para profilaxia pré ou pós-exposição. Há claro benefício da droga em reduzir número e duração de hospitalizações, admissões em UTI e visitas ao pronto-socorro, além de acelerar o tempo para negatificação do RT-PCR para SARS-CoV-2.^{32,33}

A imunização para ambas as doenças é preconizada. A redução do número de casos e de sua gravidade acaba por ter papel na prevenção das rinossinusites agudas virais e bacterianas.

2.3.2 Antibióticos

2.3.2.1 RSAV

Não há nenhum benefício do uso de antibióticos para quadros clínicos decorrentes de infecções virais, mesmo que cursando com rinite purulenta, nem para controle de sintomas, nem para evitar complicações.^{34,35} Mesmo que não haja necessidade de pesar os riscos, já que não há benefícios, é sempre útil reforçar que esse tipo de medicamento carrega consigo mais de 20% de eventos adversos tais como reações alérgicas, alterações gastrointestinais, eletrocardiográficas, dentre outros.³⁶ Além disso, deve se atentar para a alarmante indução da resistência bacteriana, que será melhor discutida abaixo e que já é considerada um desafio mundial em termos de mortalidade, estimando-se que nas próximas décadas causará mortes de milhões de indivíduos em todo o mundo.³⁷ Por último, ainda que no campo das hipóteses, há as modificações da microbiota intestinal que poderiam ser responsáveis por distúrbios do sistema imunológico, desencadeando doenças autoimunes, atópicas e até comportamentais.³⁸⁻⁴⁰

A ABR recomenda CONTRA o uso de antibióticos para RSAV ou RSAVP.

2.3.2.2 RSAB

A última publicação do “Evidências e Experiências” (2015) e o *position paper* da ABORL-CCF sobre uso de antibióticos (2018) deixaram clara a mensagem de que somente uma seleção adequada de paciente com RSAB justificaria a prescrição de antibióticos no sentido de obter menor tempo com sintomas e resolução mais rápida da doença. Essa posição mantém-se atual. Só assim seria possível minimizar os inevitáveis efeitos adversos dessa classe de medicamentos em uma doença com elevado percentual de resolução espontânea mesmo quando for bacteriana.^{1,7} Nos últimos anos, a literatura não sofreu grande enriquecimento em termos quantitativos, contudo tantos os ensaios clínicos publicados, como as revisões sistemáticas, incluindo o EPOS2020 e ICAR-RS-2021, reforçam a mesma posição.^{3,4,41-43} Um estudo mais recente com a população pediátrica sinaliza a importância de serem identificados critérios objetivos, no caso, microbiológicos da rinofaringe dos pacientes, que diferenciam aqueles indivíduos para os quais o tratamento com antibióticos trará um impacto significativo esperado.¹⁶ Do contrário, muitos pacientes com diagnóstico de RSAB seguirão recebendo antibióticos para que poucos realmente tenham benefício em termos de controle de sintomas e cura mais rápida. No geral, a cada 100 pacientes, 5 se beneficiarão do uso de antibióticos baseados em critérios clínicos correntes e esse número sobe para 11 e 28 com critérios mais específicos.^{16,43} Ou seja, há campo e necessidade de mudar essa realidade.

As diretrizes sugerem que, para quadros leves a moderados de RSAB, não se prescreva antibiótico. Por outro lado, quando a prescrição de antibiótico é restrita

a pacientes com sintomatologia intensa após 7 a 10 dias (febre > 38,3°C e dor intensa em face e/ou predominância unilateral) e/ou com diagnóstico/suspeita de complicações, além de avaliações individualizadas para imunodeprimidos, os benefícios superam os efeitos adversos.^{7,16,43}

Uma alternativa nos quadros leves a moderados de RSAB é a estratégia de “espera cuidadosa/prescrição adiada”, que é o acompanhamento remoto da evolução do paciente e utilização do antibiótico prescrito somente após 7 dias da consulta, caso o paciente não apresente melhora deste quadro não grave, ou antes, caso haja piora importante do quadro.⁴

Não há evidências apropriadas para definição da duração do tratamento com antibióticos para quadros de RSAB. A grande maioria dos tratamentos varia entre 7 e 10 dias. É muito importante lembrar que a comparação de tratamentos mais curtos (5-7 dias) deve ser analisada em um contexto em que a diferença entre tratar ou não tratar também é pequena baseada nos critérios de RSAB não grave ou sem complicações adotada na inclusão de pacientes por esses ensaios clínicos.⁴⁴ Quanto à escolha dos antibióticos no tratamento da RSAB, apesar dos temores quanto a possibilidade de bactérias resistentes, segue sendo a amoxicilina, associada ou não ao ácido clavulânico, a primeira escolha na dose habitual e em casos de pacientes com risco de serem portadores de *Streptococcus pneumoniae* resistente, a dose pode ser aumentada para até 4g/dia sem aumentar a quantidade do ácido clavulânico.⁴⁵ Em casos de pacientes com alergia não grave à penicilina, podem ser recomendadas cefalosporinas, e nos casos de alergia mais grave, macrolídeos.

Há uma preocupação específica com o uso das quinolonas como medicamentos de primeira linha no tratamento das infecções bacterianas das vias aéreas, no caso das RSAB, pelos importantes eventos adversos associados a esses medicamentos. Por esse motivo, há recomendação oficial de instituições internacionalmente reconhecidas que tais medicamentos só devem ser prescritos em casos de falta de uma alternativa no tratamento dessas infecções.⁴⁶

No **Quadro 2.2**, informamos os antibióticos recomendados pela Academia Brasileira de Rinologia (ABR) para o tratamento da RSAB não complicada.⁷

Vale ressaltar que há uma tendência a reduzir a duração da antibioticoterapia, sendo observada manutenção da eficácia. Esta estratégia visa minimizar os efeitos colaterais e a geração de resistência bacteriana. Consideramos “insucesso” da antibioticoterapia quando há ausência de melhora clínica relevante após 48 a 72h de tratamento ou quando há piora em qualquer momento.

A ABR recomenda que antibióticos sejam utilizados somente em RSAB inequívoca e nas formas mais graves. Nas apresentações moderadas, se pode lançar mão da estratégia da “espera cuidadosa/prescrição adiada”, que é o acompanhamento remoto da evolução do paciente e utilização do antibiótico prescrito, caso não haja melhora ou apresente piora após 48-72 horas.

Na opção por utilizar antibiótico na RSAB, a ABR recomenda o uso, quando possível, de amoxicilina com ou sem ácido clavulânico por 7 a 10 dias.

Quadro 2.2: Antibióticos indicados pela Academia Brasileira de Rinologia para RSAB não complicada.

Antibióticos de Escolha	Posologia	Duração	Considerações
Amoxicilina	500 mg 8/8h	7 a 10 dias	Preferido em pacientes sem bactérias resistentes, sem uso prévio de antibiótico nos últimos 30 dias.
	875 mg 12/12h	7 a 10 dias	
Amoxicilina com ácido clavulânico	500/125 mg 8/8h	7 a 10 dias	Indicado para bactérias produtoras de betalactamase. Diarreia em 1-10%.
	875/125 mg 12/12hs	7 a 10 dias	
Opções em alérgicos à penicilina	Posologia	Duração	Consideração
Axetilcefuroxima	250 a 500 mg 12/12hs	7 a 10 dias	Espectro semelhante a amoxicilina/ácido clavulânico, mas inferior para anaeróbios. Contraindicado em pacientes que apresentaram reação alérgica grave a penicilinas.
Cefdinir	600mg 24/24h	10 dias	Cefalosporina oral de terceira geração com ação em <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i> . Não tem o mesmo espectro que a ceftriaxona, opção à axetilcefuroxima. Contraindicado em pacientes que apresentaram reação alérgica grave a penicilinas.
Levofloxacino	500 mg 24/24hs	5 a 7 dias	Utilizar quinolonas para RSAB somente quando não houver outra opção, pelos potenciais eventos adversos.
Moxifloxacino	400 mg 24/24hs	5 a 7 dias	
Claritromicina	500 mg 12/12hs ou 24/24 horas na apresentação de liberação lenta	7 a 10 dias	Considerar na suspeita de germes atípicos ou em pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos Contraindicada para uso concomitante com estatinas.
Doxiciclina	100 mg 12/12hs	7 a 10 dias	Reação de fotossensibilidade
Opções em caso de insucesso	Posologia	Duração	Consideração
Amoxicilina alta dose	1000 mg 8/8hs	7 a 10 dias	Conduta de exceção sem evidências de eficácia clínica. Observar efeitos gastrointestinais aumentados. Considerar na suspeita de <i>S. pneumoniae</i> resistente.
Amoxicilina alta dose com ácido clavulânico	2000/125 mg 12/12hs	7 a 10 dias	
Levofloxacino	750 mg 24/24hs	5 a 7 dias	Utilizar quinolonas para RSAB somente quando não houver outra opção, pelos potenciais eventos adversos.
Moxifloxacino	400 mg 24/24hs	5 a 7 dias	
Clindamicina	300 mg 8/8hs, 300 mg 6/6hs, ou 600 mg 8/8hs	7 a 10 dias	Opção em suspeita de anaeróbios ou <i>S. aureus</i> . Tomar com 300 mL de água pelo risco de lesões de esôfago. Precaução pelo risco de colite pseudomembranosa e diarreia por <i>Clostridium difficile</i> .
Axetilcefuroxima	250 a 500 mg 12/12hs	7 a 10 dias	Espectro semelhante a amoxicilina/ácido clavulânico, mas inferior para anaeróbios.
Cefdinir	600 mg 24/24hs	10 dias	Cefalosporina oral de terceira geração com ação em <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i> . Não tem o mesmo espectro que a ceftriaxona, opção à axetilcefuroxima.
Ceftriaxona	1 a 2 g 24/24hs	7 dias	Intramuscular.
Claritromicina	500mg 12/12h ou 24/24h na apresentação de liberação lenta	7-10 dias	Considerar na falha terapêutica por suspeita de germe atípico. Contraindicada para uso concomitante de estatinas.

2.3.3 Corticosteroides Sistêmicos

Apesar de não haver informações precisas sobre o percentual de pacientes pediátricos e adultos que recebam corticosteroide para tratamento de resfriados e/ou RSA, a impressão é que sua prescrição ou mesmo a automedicação seja muito prevalente. Enquanto para os antibióticos há uma preocupação constante dos órgãos de saúde quanto ao uso abusivo, os corticosteroides orais não recebem a devida atenção para isso, sendo que podem ser até mais utilizados do que os antibióticos. Há pouca evidência publicada e/ou campanhas alertando para os riscos do uso excessivo dessas medicações nesse contexto.

A ABR recomenda CONTRA o uso de corticosteroides intramusculares de depósito em todos os tipos de RSA.

2.3.3.1 RSAV

Não há estudos avaliando o uso de corticosteroide oral para o tratamento dos resfriados comuns.^{3,4}

A ABR não recomenda o uso rotineiro de corticosteroide oral na RSAV.

2.3.3.2 RSAB

Em quadros bacterianos com sintomatologia intensa (especialmente a dor), o uso de corticosteroide oral associado ao antibiótico proporciona controle maior da dor e pressão na face, diminuindo o uso de outros sintomáticos. Mais uma vez cabe salientar, conforme já consta no último “Evidências e Experiências”, que após duas semanas não há diferença entre os pacientes que receberam e os que não receberam corticosteroide oral.¹ Uma revisão sistemática calculou em sete o número de pacientes a serem tratados para que um apresente maior alívio dos sintomas, mas reforça a falta de estudos delineados especificamente com esse propósito para defender ou contraindicar esse uso.^{44,47-49} Diante dessas evidências, se recomenda o uso cada vez mais criterioso do corticosteroide oral em casos de RSAB, evitando o uso rotineiro associado ao antibiótico, como percebemos na atualidade, e reservando seu uso somente nos casos bacterianos com dor intensa que não tenham melhorado suficientemente com 48hs de antibiótico com medidas tópicas.

A ABR recomenda que o corticosteroide oral seja utilizado nas RSAB com dor intensa que não apresentem melhora satisfatória após 48-72h de antibiótico associado a analgésicos comuns e terapias tópicas nasais, pelo menor tempo possível para melhora da dor intensa.

2.3.4 Corticosteroides intranasais

2.3.4.1 RSAV

Apesar de identificar-se com frequência o uso de corticosteroides intranasais em pacientes com quadros clássicos virais, o efeito desta medicação é modesto, tanto que há diferença de recomendação entre o EPOS2020 e o ICAR-RS-2021 quanto a esta classe de medicamento na RSA.^{3,4} O EPOS2020 considera que o efeito modesto

(apenas 7 pacientes apresentam melhora completa com corticosteroides intranasais a cada 100 tratados) não justificaria os custos de seu uso no início do quadro, quando estamos diante das RSAV, portanto, estabeleceu recomendação contra seu uso nesta situação, mas considera benéfico e indicado em RSAPV com sintomas intensos.⁴ Já o ICAR-RS-2021 considera que a melhora dos sintomas da RSA (em especial congestão nasal e rinorreia) e a redução no tempo de doença com dose dobrada de corticosteroide intranasal associada ao baixíssimo risco em seu uso compensam o benefício modesto, estabelecendo recomendação forte para seu uso em todas as RSA.

A ABR considera opção o uso de corticosteroides intranasais na RSAV, com benefício nos quadros mais graves de RSAV.

2.3.4.2 RSAB

Entre pacientes com critérios clínicos para etiologia bacteriana, há benefício na diminuição dos sintomas, principalmente com dose dobrada do corticosteroide intranasal como monoterapia ou em associação ao antibiótico, além da possível redução no tempo de doença. Inclusive, nos casos leves a moderados de RSAB, a monoterapia com corticosteroide intranasal em dose dobrada foi superior ao antibiótico isolado, sendo recomendado seu uso pelas diretrizes americana e europeia.^{3,4}

Contudo, vale, mais uma vez, enfatizar que pela evolução favorável das rinossinusites sem nenhum tratamento, sua utilização deve ser uma opção em casos muito sintomáticos. Sem estudos definindo a duração do tratamento, se deve utilizar o mínimo de dias possível para resolução dos sintomas, com dose dobrada.^{35,50}

A ABR recomenda o uso de corticosteroide intranasal em dose dobrada nas RSAB como opção ao antibiótico nas RSAB leves, ou ainda em associação ao antibiótico nas RSAB mais graves. Seu uso deve ser restrito ao tempo necessário para a melhora dos sintomas.

2.3.5 Soluções salinas nasais

As soluções salinas nasais para quadros sintomáticos das vias aéreas superiores, entre os quais estão os resfriados/ RSAV e RSAB, vêm se tornando uma prescrição habitual entre os profissionais de saúde, sendo praticamente uma rotina entre pacientes.

Atualmente, tem sido difundido o uso de dispositivos de alto volume nestas situações, mas a literatura é pobre em afirmar que esta modalidade seja superior no tratamento das RSA. Inclusive, estudos que demonstraram eficácia no tratamento e prevenção das IVAS com as soluções salinas nasais, muitas vezes utilizaram dispositivos de baixo volume.^{51,52} Sem contar que os dispositivos de alto volume apresentam mais efeitos adversos que os de baixo volume, em especial quanto à entrada de líquido na orelha média.⁵³

Tanto o EPOS2020 como ICAR-RS-2021 e mais recentemente o manual sobre lavagens nasais da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial (ABORL-CCF) e da Academia Brasileira de Rinologia (ABR) concordam com a falta de evidências que definam estatisticamente os benefícios clínicos

desses procedimentos, especialmente diante do caráter autolimitado da doença.^{3,4,54} Por esse motivo, os colocam como **opção** na prevenção e tratamento desses quadros respiratórios agudos virais, em muito baseados nos potenciais efeitos benéficos sobre a função do revestimento mucociliar e em resultados de melhora na qualidade de vida dos pacientes. Assim como em alternativas terapêuticas, se fazem necessários mais estudos que tenham um grupo sem intervenções para estabelecer a real importância desses procedimentos.⁵⁵⁻⁵⁷

A ABR considera opção e orienta que o uso de lavagens nasais nas RSA pode apresentar benefício clínico ao paciente, mas deve ser bem orientado pelo médico, com o dispositivo e tonicidade que seja mais confortável ao paciente e com a ressalva do risco de penetração de líquido na orelha média com os dispositivos de alto volume e alta pressão.

2.3.6 Descongestionantes orais e intranasais

São medicações muito utilizadas como medicações para controle da rinorreia e da congestão nasal associada aos processos inflamatórios agudos nasossinusais, tanto na prescrição médica como por automedicação. Há poucas novidades em termos de literatura nesse contexto nos últimos anos.

Os descongestionantes intranasais proporcionam um alívio da congestão de forma temporária em crianças e adultos. Levando-se em conta novamente que a RSA é um processo autolimitado e pelos potenciais efeitos sistêmicos, principalmente em crianças, além do risco de adição em pacientes com história de rinite alérgica e obstrução nasal, não são medicamentos colocados como opção de rotina. Em relação aos descongestionantes sistêmicos, em nosso país comercializados em associações com anti-histamínicos e analgésicos, pode haver algum benefício na linha do alívio sintomático por curto prazo de tempo.^{35,55,56,58-60}

Os descongestionantes nasais são fármacos pertencentes ao grupo dos estimulantes adrenérgicos ou adreno miméticos, cuja ação principal é a vasoconstrição que produz alívio rápido do bloqueio nasal. Entre as opções sistêmicas, os compostos mais utilizados são a pseudoefedrina e a fenilefrina. Ao agirem sistemicamente, podem levar a efeitos colaterais como insônia, cefaleia, nervosismo, ansiedade, tremores, palpitações, retenção urinária, aumento da pressão arterial e outros efeitos adversos.

A pseudoefedrina, que pertence à família das anfetaminas, deve ser utilizada com cautela em função de sua ação psicotrópica e potenciais eventos colaterais cardiovasculares. De um modo geral, o seu uso não é recomendado para pacientes menores de quatro anos de idade, pelo maior risco de toxicidade, e as formulações de liberação prolongada com doses de 120 mg não são recomendadas para menores de 12 anos de idade. A fenilefrina, por sua vez, é em grande parte inativada quando ingerida via oral, o que potencialmente diminui a sua ação.

No Brasil, os descongestionantes sistêmicos só estão disponíveis em combinação com anti-histamínicos H1 de primeira ou segunda geração e/ou analgésicos.⁶¹

Os descongestionantes intranasais como a oximetazolina, xilometazolina e fenilefrina são agonistas α -adrenérgicos que atuam como vasoconstritores tópicos reduzindo o edema da mucosa nasal. Quando utilizados em curto prazo diminuem a congestão/bloqueio nasal, porém o seu uso prolongado (por mais de 3 a 5 dias) pode levar à dependência por rinite medicamentosa.

O início de ação ocorre em até 10 minutos, e a duração do efeito, na dependência do fármaco, pode durar até 12 horas. Estes medicamentos, assim como os sistêmicos, podem causar efeitos cardiovasculares importantes, assim como no sistema nervoso central, sendo contraindicados em crianças menores de seis anos de idade. Também devem ser evitados em idosos, em função da maior incidência de hipertensão e retenção urinária por seu uso nesta faixa etária.

A ABR recomenda que a utilização de descongestionantes orais e nasais como sintomáticos seja muito criteriosa e por curtos períodos, especialmente em pacientes com maior risco de eventos adversos.

2.3.7 Anti-histamínicos

Essa é outra medicação que costuma ser utilizada por profissionais de saúde ou como automedicação pelos pacientes durante processos inflamatórios e infecciosos agudos das vias aéreas superiores que não tem nenhum benefício isoladamente, e quando associada a um descongestionante sistêmico, como citado acima, pode trazer algum alívio de sintomas maior que o placebo por curto prazo de tempo. É uma opção a ser julgada criteriosamente para adultos, talvez com algum benefício mais marcante se o paciente também tiver rinite alérgica como doença de base.⁶²

Não há grau de recomendação para uso desses medicamentos para tratamento da RSA.

2.3.8 Anti-inflamatórios não esteroidais e analgésicos comuns

Tanto os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) como os analgésicos comuns (paracetamol e dipirona) tem potencial analgésico mas sem mudar a evolução natural da doença. Como os AINE são medicamentos com potenciais efeitos adversos graves, não são recomendados de rotina no tratamento das infecções das vias aéreas superiores, devendo-se dar preferência aos analgésicos comuns.^{3,63,64}

A ABR recomenda o uso de analgésicos comuns para tratamento da RSA.

2.3.9 Mucolíticos

Do ponto de vista teórico, é uma medicação para ajudar na diminuição da viscosidade das secreções e assim facilitar a função mucociliar. Contudo, as evidências até agora disponíveis não são suficientes para que esse medicamento seja indicado ou contraindicado no tratamento das RSAV ou RSAB.^{65,66}

Não há grau de recomendação para uso desses medicamentos para tratamento da RSA.

2.3.10 Fitoterápicos

Há mais de 20 anos, há publicações avaliando os efeitos de diferentes fitoterápicos nas infecções das vias aéreas superiores virais e bacterianas. Existe evidência de que medicamentos como o *Pelargonium sidoides* apresentem efeito na redução dos sintomas e do tempo de doença.

Apesar dos resultados indicarem um papel benéfico no controle de sintomas e tempo de doença, há críticas quanto ao delineamento dos estudos.^{3,4,67}

Não há grau de recomendação para uso desses medicamentos para tratamento da RSA.

2.3.11 Probióticos e Imunomoduladores

No mesmo caminho dos fitoterápicos, apesar de existirem resultados indicando papel na prevenção de infecção viral e bacteriana, a qualidade das evidências não permite definir esses medicamentos como parte do tratamento de rotina dos resfriados comuns ou de sua prevenção, assim como das RSAV e das RSAB.^{4, 68,69}

Não há grau de recomendação para uso desses medicamentos para tratamento da RSA.

2.4 Proposta do EVIDÊNCIAS e EXPERIÊNCIAS para as RSA (de viral a bacteriana)

- Paracetamol com ou sem descongestionante, dipirona e/ou ibuprofeno desde o início do quadro para dor e desconforto geral.
- Solução salina nasal desde o início dos sintomas, na frequência e tonicidade que o paciente preferir. Só manter esse tratamento caso sinta conforto e melhora em seus sintomas.
- Corticosteroide intranasal em dose dobrada, que pode ser utilizado desde o início do quadro (cientes de um potencial efeito pequeno), ou passados 7 dias com queixas persistentes ou já com suspeição clínica de etiologia bacteriana.
- Persistindo sintomas por mais de 7 dias, associado à piora do quadro (aumento de intensidade/gravidade e/ou sinais de unilateralidade) após melhora nos primeiros 5 dias (dupla piora), ou associado à manutenção do quadro intenso inicial sem melhora gradual após 14 dias, um antibiótico pode ter benefício e, em caso de 48-72 horas ainda sem melhora palpável ou sintomas muito intensos, avaliar agregar corticosteroide oral por 3-5 dias em dose única diária pela manhã (Opções em termos de antimicrobianos: vide [Quadro 2.2](#)).

3. Rinossinusite Aguda Recorrente (RSAR)

3.1 Definição e Investigação

A definição mais aceita para rinossinusite aguda recorrente (RSAR) envolve a ocorrência de quatro ou mais episódios de rinossinusite aguda por ano, intercalados por períodos assintomáticos entre as crises. Contudo, há diferenças conceituais entre as diretrizes europeia e americana:^{3,4}

- O EPOS2020 considera necessário que os episódios de RSA sejam pós-virais ou bacterianos, enquanto o ICAR-RS-2021 contabiliza qualquer episódio de RSA (seja viral ou bacteriano) para o diagnóstico de RSAR.
- O EPOS2020 exige comprovação por endoscopia ou tomografia de pelo menos um dos episódios de RSA da série, enquanto o ICAR-RS-2021 requer comprovação endoscópica ou tomográfica da normalidade entre as crises.

Assim, a diretriz europeia é mais restritiva no diagnóstico de RSAR, enquanto a diretriz americana é mais permissiva, refletindo as diferenças nos sistemas de saúde vigentes em cada local.^{3,4}

A ABR considera RSAR quando o paciente apresenta 4 ou mais episódios de RSAB, com períodos de normalidade entre as crises. Consideramos somente quadros de RSAB pela necessária diferenciação de excesso de resfriados, que apresentam menor dificuldade terapêutica e menor repercussão no dia a dia dos pacientes que os quadros bacterianos. E a comprovação de normalidade entre as crises se faz necessária para diferenciar a RSAR da RSC.

A literatura sobre fatores predisponentes para RSAR ainda é escassa. Sabe-se que a maioria dos episódios ocorre após RSAV e que alguns pacientes apresentam imunodeficiências, principalmente deficiência de IgA ou imunodeficiência comum variável.³ Um estudo com 94 crianças com RSAR evidenciou deficiência de IgG em 78,7% e rinite alérgica 35,1% nesses pacientes.⁷⁰

Outros possíveis fatores predisponentes incluem fibrose cística, discinesia ciliar e asma. Alguns autores sugerem que fatores anatômicos poderiam predispor a RSAR, mas os dados são conflitantes na literatura.⁷¹⁻⁷⁴

Dessa forma, parece razoável investigar fatores anatômicos, rinite alérgica e imunodeficiências em pacientes com RSAR. Outras avaliações podem ser indicadas visando aspectos específicos de cada caso (por exemplo: investigação para fibrose cística e DCP em casos de infecções da via aérea inferior concomitante). Frequentemente, parte dessa investigação já foi realizada durante o seguimento do paciente, antes mesmo do preenchimento dos critérios para RSAR, como a investigação de alergias respiratórias. Em relação à tomografia, o melhor momento para sua realização é nos intervalos assintomáticos.³

3.2 Fatores Predisponentes

3.2.1 Fatores Anatômicos

A anatomia pode desempenhar um papel importante em alguns pacientes com RSAR, embora essas anormalidades também possam ser encontradas na população geral. Um estudo holandês mostrou que 43% da população normal apresenta alterações na tomografia de seios paranasais, e 14% apresentavam uma alteração significativa, evidenciada por uma pontuação de Lund-Mackay ≥ 4 . Um estudo japonês encontrou números menores, mas ainda significativos, com 17% e 7,4%, respectivamente.⁷⁵⁻⁷⁷

É possível que variações anatômicas sejam menos diagnosticadas em crianças devido à menor realização de exames de imagem e endoscopias nessa faixa etária.⁷⁸

Um estudo de pequena amostra comparou variantes anatômicas entre pacientes com RSAR e um grupo controle, sugerindo que alterações anatômicas no complexo ostiomeatal poderiam predispor alguém à RSAR, com implicações cirúrgicas importantes. Observou-se um número significativamente maior de células infraorbitais (“Células de Haller”) e um diâmetro menor do infundíbulo nos pacientes com RSAR, em comparação com o grupo controle. Evidenciou-se apenas uma tendência de associação de desvio de septo e concha bolhosa nos pacientes com RSAR, porém o tamanho amostral não permitiu chegar a nenhuma conclusão.⁷¹

Contudo, outro estudo mais recente, também com amostra pequena, só encontrou correlação entre as células frontais do tipo 2 com um número maior de anos com RSAR. A associação entre as outras variantes e RSAR não foi confirmada.^{71,73}

Um estudo mais recente com uma amostra maior (n=160) avaliou as variações anatômicas que podem afetar o complexo ostiomeatal; contudo problemas metodológicos impediram qualquer extrapolação dos resultados.⁷⁹

A ABR considera que, num contexto de falha no tratamento clínico com programação de tratamento cirúrgico da RSAR, alterações anatômicas que potencialmente levam à obstrução das vias de drenagem dos seios paranasais devem ser abordadas.

3.2.2 Alergia

Poucos estudos avaliaram as características clínicas e possíveis comorbidades associadas à RSAR. Tal fato pode ser decorrente da dificuldade em diferenciar RSAR de RSC ou de exacerbação de RSC, conforme apontado por guias internacionais sobre o tema.^{3,4} Rinite alérgica, asma,

imunodeficiência primária de anticorpos e distúrbios autoimunes têm sido as mais descritas.^{75,80} Entretanto, são poucos os estudos que avaliam a relação entre RSAR e alergia. Choi et al. determinaram os fatores predisponentes associados à RSC, RSA e subaguda em crianças menores de 13 anos e observaram que as prevalências de rinite alérgica, atopia e asma significativamente maiores entre os pacientes com RSC em comparação com os demais pacientes. Por outro lado, Veskitkul et al. avaliaram as características clínicas e os fatores predisponentes para RSAR em crianças e verificaram que a rinite alérgica está presente em 35,1% dos pacientes avaliados. A ausência de grupo controle limita a interpretação destes resultados.^{70,80}

Uma revisão sistemática que avaliou a associação entre alergia e RSA e RSC em crianças não conseguiu estabelecer relação entre alergia e rinossinusites agudas por causa dos dados limitados. Apesar disso, os autores documentaram uma redução significativa do número e intensidade de infecções de vias aéreas superiores, incluindo resfriado comum, entre os pacientes submetidos a tratamento antialérgico.⁸¹

Behnke et al., em estudo retrospectivo num serviço especializado, avaliaram pacientes adultos com RSAR (N=81) e os compararam a outros com cefaleia e/ou síndrome de dor facial (N=65). Os pacientes com RSAR eram mais velhos e apresentaram maior frequência de comorbidades que os demais: rinite alérgica (53,1% x 9,2%, respectivamente), asma (33,3% x 15,4%, respectivamente), imunodeficiência primária de anticorpos (13,6% x 1,4%, respectivamente), e doenças autoimunes (20,3% x 7,7%, respectivamente). A avaliação tomográfica (escore de Lund-Mackay) e endoscópica (escore de Lund-Kennedy) mostrou alterações discretas. Após análise multivariada, a asma perdeu significância estatística.⁷⁵

A rinite alérgica ocasiona, principalmente durante os episódios agudos, edema de mucosa nasal com comprometimento de mecanismos importantes de defesa, mecânicos e imunológicos; maior produção de muco mais fluido, diminuição dos batimentos ciliares, edema/obstrução do óstio dos seios paranasais, retenção de secreção no interior dos mesmos e aumento da expressão de receptores de imunidade inata, importantes para a adesão de vírus, entre outros.⁸² Além disso, mesmo depois da exposição ao alérgeno desencadeante, há a persistência dessa inflamação, denominada de inflamação mínima persistente e que justifica a grande labilidade que esses pacientes têm com relação a irritantes.^{82,83} O conhecimento sobre as alterações do revestimento mucociliar do nariz e seios paranasais entre atópicos corrobora um conceito estabelecido sobre a relação das rinites alérgicas com a RSA. Contudo, as evidências disponíveis tanto sobre um possível papel na fisiopatogenia, como na importância de seu tratamento para prevenção e manejo das RSA não permitem, até o momento, confirmar essa relação.⁸¹

A ABR considera que a rinite alérgica deve ser lembrada e adequadamente tratada nos pacientes de RSAR com esse diagnóstico. Apesar de haver uma lógica indicando sua importância na fisiopatogenia da RSA e RSAR, não há evidências que confirmem essa associação até o momento.

3.2.3 Imunodeficiências

As imunodeficiências primárias (IDP) ou erros inatos da imunidade (EII), são um grupo heterogêneo de doenças genéticas cujo defeito primário está no sistema imune, acometendo número e/ou função de seus diferentes componentes. O grupo se compõe de quase 500 doenças de apresentação bastante heterogênea.^{84,85} Entretanto, as manifestações mais comuns são infecções repetidas e/ou graves, por germes comuns e/ou oportunistas.⁸⁶ Imunodeficiências secundárias a medicamentos imunossupressores, doenças que provocam perda proteica ou relacionadas a doenças como diabetes mellitus, também se apresentam com infecções repetidas e/ou graves.⁸⁷

Por outro lado, imunodeficiências primárias e secundárias são reconhecidos fatores de risco para RSAR em qualquer faixa etária. Porém, esse diagnóstico não costuma ser suspeitado.⁸⁸ Os defeitos predominantemente da produção de anticorpos ou defeitos humorais são os EII mais comuns e se apresentam mais frequentemente com infecções sinopulmonares por bactérias encapsuladas.⁸⁹

Os defeitos humorais mais prevalentes são a deficiência seletiva de IgA (definida como IgA < 7 mg/dL, níveis normais de IgM e IgG em indivíduos com mais de quatro anos de idade), a imunodeficiência comum variável (infecções respiratórias superiores e inferiores, bronquiectasias, autoimunidade, doença granulomatosa e linfoproliferação, valores séricos baixos de IgG e IgA e/ou IgM, resposta vacinal inadequada, ausência de defeito celular significativo, em pacientes acima de quatro anos de idade) e defeito de anticorpos para antígenos polissacarídeos (valores normais de imunoglobulinas e resposta normal a antígenos proteicos).^{90,91}

Outros defeitos predominantemente da produção de anticorpos são mais raros, como as agamaglobulinemias ligada ao X e autossômicas recessivas; hiper IgM; e deficiência seletiva de IgM.^{84,85} Doenças de desregulação imune que cursem com hipogamaglobulinemia também se apresentam com infecções sinopulmonares, em associação a endocrinopatias autoimunes, citopenias e outros.^{84,85} Defeitos nos fatores iniciais da via clássica ou de fatores da via alternativa do sistema complemento também podem se apresentar com infecções sinopulmonares recorrentes.^{84,85} RSA por outros agentes infecciosos como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.*, *Aspergillus spp.*, outros fungos ou microrganismos oportunistas devem orientar para suspeita para defeitos celulares ou de fagócitos (numéricos ou funcionais).⁹²

A investigação deve ser direcionada pelo tipo de agente infeccioso envolvido ou provável, outras manifestações infecciosas e não infecciosas associadas, faixa etária e história familiar. Portanto, história clínica e exame físico cuidadosos são o primeiro passo essencial. Os exames complementares mais frequentemente solicitados na investigação inicial são: hemograma completo, dosagem de imunoglobulinas A, M, G e E, avaliação de resposta a proteínas (IgG para sarampo, rubéola, caxumba, tétano e difteria) e avaliação de resposta a polissacarídeos (IgG para 23 sorotipos de pneumococos pré e pós aplicação da vacina pneumocócica não conjugada).

Em casos específicos, pode ser necessária a contagem de subpopulações de linfócitos (CD3, CD4, CD8, CD19 e CD16/56), atividade hemolítica do complemento (CH50)

e avaliação da capacidade de digestão intracelular de neutrófilos (DHR - dihidrorrodamina).^{85,93,94} Em muitos casos, o diagnóstico apenas é possível por meio do sequenciamento genético por tecnologia de sequenciamento de nova geração, em painéis específicos para EII, exoma ou genoma completos.^{85,93}

A ABR considera que, diante de pacientes com RSAR, é importante lembrar e investigar alterações específicas do sistema imune. Nos pacientes com imunodeficiências, é mandatório o acompanhamento multidisciplinar.

3.3 Tratamento da RSAR

3.3.1 Corticosteroides Intranasais

Uma revisão sistemática de 3 ensaios clínicos resumiu o impacto dos corticosteroides intranasais no alívio de sintomas em pacientes com RSAR. Contudo, nenhum dos estudos definiu RSAR de acordo com a definição de 4 ou mais episódios anualmente com ausência de sintomas entre as crises. Todos os estudos incluíram outros tratamentos associados e todos os pacientes foram também tratados com antibióticos, com variabilidade dos tipos, doses e duração da terapia. O corticosteroide intranasal foi usado nesses estudos durante períodos de exacerbação aguda e, portanto, a eficácia como medida terapêutica preventiva é desconhecida. A melhor evidência é derivada de um ensaio de baixo risco de viés, fornecendo robustez moderada de evidências de que os corticosteroides intranasais podem acelerar o alívio dos sintomas em pacientes com RSAR.⁹⁵

Apesar da baixa qualidade da evidência, a ABR recomenda o uso de corticosteroides intranasais nos pacientes com diagnóstico confirmado de RSAR.

3.3.2 Antibióticos

Uma revisão sistemática avaliou a eficácia dos antibióticos de curta duração sobre a gravidade e duração dos sintomas e recorrências em pacientes com RSAR, e não conseguiu identificar algum estudo controlado por placebo.⁹⁶ Em um estudo, se observou que o tratamento profilático da RSAR em crianças com azitromicina três vezes por semana durante 12 meses reduziu significativamente os episódios de RSA de 5 para 0,5 por ano. Contudo, nesse mesmo estudo um percentual elevado dos pacientes possuíam deficiência

de subclasse de IgG (83%). O desconhecimento sobre o impacto na resistência bacteriana e suas consequências faz com que o uso profilático de antibióticos em RSAR fique restrito a situações muito específicas associadas a imunossupressão.⁹⁷

A ABR não recomenda o uso profilático de antibióticos na RSAR, exceto em casos específicos de imunodeficiência.

3.3.3 Cirurgia

Acirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) é recomendada para pacientes com RSAR com grau de evidência B, uma vez que os pacientes apresentam melhora pós-operatória nos sintomas, com redução na utilização de antibióticos pós-operatórios, episódios agudos e dias de trabalho perdidos. Costa et al. em um estudo robusto com 142 pacientes comparando CENS com tratamento medicamentoso, a coorte submetida à CENS experimentou maior redução dos escores SNOT-22 em 3, 6 e 12 meses de acompanhamento.⁷² Os pacientes também apresentam melhora na qualidade de vida, diminuição no uso de anti-histamínicos, menos dias de trabalho perdidos e menos episódios agudos, embora as reduções no uso de antibióticos não tenham sido significantes.⁹⁸

Outros estudos evidenciaram uma redução de 61,2% no tempo médio de antibióticos após a cirurgia, semelhante aos pacientes com RSC e melhora significativa nos escores SNOT-20 após cirurgia em 6 meses de acompanhamento.^{99,100}

Embora todos os estudos acima atendessem os critérios para RSAR, os critérios de inclusão adicionais eram diferentes. Rudmik et al. desenvolveram um painel de especialistas e estabeleceram os critérios mínimos para estudos posteriores: incluíam 4 ou mais episódios anuais de RSA, confirmação de pelo menos um episódio usando endoscopia ou tomografia computadorizada, tomada de decisão compartilhada entre paciente e médico, e um ciclo fracassado de corticosteroides intranasais ou redução significativa na produtividade relacionada a RSAR.^{100,101}

Como a maioria dos estudos em crianças se restringem a avaliar o papel da adenoidectomia nos pacientes com RSC, se sugere que a indicação de adenoidectomia nos pacientes com RSAR seja o mais restrita possível em crianças até novos estudos elucidarem seu papel nesse grupo de pacientes.

A ABR considera como opção a realização de CENS nos pacientes com RSAR sem controle das recorrências com tratamento clínico, num contexto de decisão compartilhada com o paciente.

4. Resistência Bacteriana

Mais de 50.000 mortes ao ano na Europa e América do Norte são devidas a bactérias resistentes, por doenças previamente curáveis com os antibióticos disponíveis. Por esses motivos, a OMS tem colocado o mundo em alerta e criado programas de monitoramento desse fenômeno.¹⁰²⁻¹⁰⁵

Diferentes estudos indicam que mais de 50% de pacientes com quadros respiratórios virais são tratados com antibióticos.¹⁰⁵ Dessa forma, há necessidade de uma conscientização quanto ao papel dos profissionais de saúde que atuam com esse tipo de paciente para mitigar essa situação. Ainda mais diante da falta de perspectivas para lançamentos de novos medicamentos desta natureza.

Na prática, os países em desenvolvimento e subdesenvolvidos têm mais carência de informações em comparação aos países desenvolvidos.^{106,107} Esse fato não só prejudica processos e medidas de educação e alerta para a dimensão do problema, como dificulta a escolha empírica adequada de tratamentos em casos onde os antibióticos forem necessários. Não temos estudos avaliando quais bactérias habitam o rinofaringe de nossa população e suas respectivas resistências para discutir alternativas terapêuticas e modificações diante do uso sabidamente abusivo de antibióticos.¹⁰⁸

É necessário estudar e definir se os percentuais de resistência da população local são iguais aos de países desenvolvidos de onde se obtém a maioria dessas informações.^{106,107,109} Além disso, as escassas publicações

e monitoramentos são, em geral, relacionados a infecções diferentes daquelas envolvidas em RSAB.

Mesmo sem evidências definitivas, é sugerido pensar na possibilidade de bactérias resistentes diante de pacientes com mais de 65 anos, que estiveram internados recentemente por mais de 5 dias, uso de antibióticos nos últimos 30 dias, portador de alguma imunodeficiência, comorbidades (diabete, insuficiência cardíaca, insuficiência renal, complicações supurativas e/ou quadros toxêmicos).⁴⁵ A **Tabela 4-1** apresenta perfil de sensibilidade de isolados de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* oriundo de infecções bacterianas invasivas.¹¹⁰

Deve ficar claro que a resistência bacteriana é uma realidade temida atualmente e com previsões assustadoras para o futuro. Há poucas informações sobre o percentual de germes resistentes nas RSAB. Contudo, a eficácia dos tratamentos clínicos indica, baseado em números obtidos para outros sítios, que há uma importante participação do sistema imune local na resolução dos quadros infecciosos e/ou as bactérias envolvidas têm uma resistência menor que em outros sítios. De qualquer forma, pelo número de pacientes que usam antibióticos nos quadros das vias aéreas superiores, urge que as evidências demonstrando a ausência de qualquer benefício em quadros virais e os benefícios pequenos em casos não graves e sem complicações sejam respeitadas e compreendidas e se prescrevam cada vez menos antibióticos nessas infecções.

Tabela 4-1. Perfil de sensibilidade de isolados de *S. pneumoniae* e *H. influenzae* surgido de infecções bacterianas invasivas.

Microbiota	Medicamento	Sensibilidade
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (não meningite)	Penicilina	63,8%
	Ceftriaxona	79,4%
	Sulfametoxazol -Trimetoprim	52,4%
	Eritromicina	53,6%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (meningite)	Penicilina	58,7%
	Ceftriaxona	79,1%
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina	81,7%
	Ceftriaxona	100%
	Sulfametoxazol - Trimetoprim	69,4%

Fonte: SIREVA 2023.¹¹⁰

5. Complicações de Rinossinusites

As complicações das rinossinusites são decorrentes da extensão extra sinusal de infecções agudas primárias ou exacerbações da RSC, com incidência variando de 2 a 5 casos por 1 milhão de habitantes por ano.¹¹¹ A órbita é o sítio mais comum das complicações decorrentes da RSA, representando 60 a 80% destes quadros, seguido das intracranianas e ósseas.⁴

5.1 Complicações Orbitárias

As complicações orbitárias da RSA são mais frequentes em crianças pequenas, sendo mais prevalentes no sexo masculino.^{3,4,112} Fatores imunológicos, anatômicos e vasculares explicam a predominância na população pediátrica, já que crianças podem não ter o sistema imune totalmente competente, apresentam barreiras ósseas mais frágeis (como lâmina papirácea mais fina e porosa) e apresentam maior vascularização associada ao processo de pneumatização dos seios paranasais, o que facilitaria a disseminação extra sinusal da infecção por meio de um fluxo retrógrado no sistema venoso avalvular.^{112,113} Nas complicações orbitárias da RSA, os seios mais acometidos são o etmoidal e o maxilar.⁴

A sazonalidade acompanha a da RSA, sendo mais comum nos meses mais frios do ano.^{4,111,112} A microbiota é polimicrobiana, com destaque para espécies de *Streptococcus* e *Staphylococcus*, além de bactérias anaeróbias. Espécies de *Haemophilus* e a *Moraxella catarrhalis* apresentam menor associação com as complicações de RSA¹¹⁴ com redução de *Haemophilus influenzae* tipo b pós-vacinação. A antibioticoterapia é responsável por melhorar a evolução e o desfecho das complicações de RSA, porém a prescrição de antibióticos não previne a ocorrência de complicações supurativas.¹¹⁵

5.1.1 Diagnóstico

A história clínica nem sempre é óbvia nos quadros de complicação orbitária da RSA, principalmente por afetar comumente crianças, população que apresenta sintomas frustrados. Por isso, alto nível de suspeita é obrigatório, tratando-se de complicações de RSA. Além disso, a avaliação multidisciplinar é fundamental, destacando-se a importância do exame oftalmológico. Alguns sinais e sintomas devem alertar para uma possível complicação orbitária da RSA, sendo eles: edema e hiperemia periorbitária, proptose, diminuição da mobilidade ocular, diplopia e redução da acuidade visual.

Os exames complementares são fundamentais na suspeita de complicação de RSA para confirmação diagnóstica e avaliação da extensão da doença. A tomografia computadorizada (TC) com contraste é o exame de escolha e possibilita a diferenciação entre edema/flegmão e

abscesso, além da avaliação óssea. A ressonância nuclear magnética (RNM) apresenta melhor acurácia na análise de partes moles, porém apresenta maior custo e maior tempo de execução, e geralmente fica reservada para casos de dúvida diagnóstica e/ou quando há preocupação quanto ao envolvimento intracraniano.

5.1.2 Classificação

Alguns conceitos anatômicos devem ser lembrados para a adequada compreensão das classificações orbitárias das RSA. Órbita é definida como o recesso ósseo de forma piramidal na parte anterior do crânio, revestido por periosteio denominado periórbita. A periórbita delimita os espaços subperiosteal (entre a periórbita e a órbita) e orbitário (dentro da periórbita). Cone orbitário é o espaço delimitado pelos quatro músculos retos extraoculares (medial, superior, lateral e inferior), delimitando os espaços extra e intraconal. Tanto o espaço extraconal quanto o intraconal fazem parte do espaço orbitário. O limite anterior da órbita é o septo orbital, membrana fibrosa que se estende da borda orbital até as pálpebras superior e inferior, delimitando os espaços pré e pós-septal. Os espaços orbitário e subperiosteal são pós-septais.¹¹⁶ Diversas classificações sistematizam as complicações relacionadas à órbita, envolvendo conceitos anatômicos (como pré ou pós-septal, subperiosteal ou orbitário) ou tipo de infecção (como celulite ou abscesso) e as particularidades destas classificações devem ser discutidas. As definições de cada subgrupo das classificações orbitárias da RSA podem ser observadas abaixo:

5.1.2.1 Classificação de Chandler:¹¹⁷

- I) Edema inflamatório: Edema e hiperemia palpebral, ocasionalmente com dor. Não há déficits visuais ou restrição da mobilidade ocular.
- II) Celulite orbitária: Edema difuso do conteúdo orbitário e infiltração da gordura orbitária, sem formação de abscesso. Pode haver hiperemia e edema conjuntival com proptose. A acuidade visual e a mobilidade ocular podem estar comprometidas.
- III) Abscesso subperiosteal: Coleção purulenta entre a periórbita e a parede orbital. A proptose se torna mais acentuada com deslocamento inferolateral do olho, restrição e dor à movimentação ocular.
- IV) Abscesso orbitário: Coleção purulenta no conteúdo orbitário. Hiperemia e edema conjuntival com proptose são mais proeminentes. Restrição e dor à movimentação ocular e perda visual grave geralmente estão presentes.
- V) Trombose do seio cavernoso: Extensão posterior da flebite em direção ao seio cavernoso. O olho oposto pode estar envolvido. Prostração e meningismo são frequentemente observados.

5.2.1.2 Classificação de Velasco e Cruz & Anselmo-Lima:¹¹³

- I) Celulite orbitária: Inflamação difusa da gordura orbitária, com transição pouco definida entre gordura normal e de alta densidade.
- II) Abscesso subperiosteal: Coleção purulenta definida entre a periórbita e ao menos uma parede orbital adjacente ao seio.
- III) Abscesso orbitário: Coleção com densidade heterogênea no interior da gordura orbitária, limitada ou não por aspecto circular.

Em relação à classificação de Chandler, as críticas se referem aos subgrupos I e V, pois não são complicações propriamente orbitárias. Além disso, não apresenta ordenação de gravidade, já que a celulite orbitária pode trazer maior risco à visão do que o abscesso subperiosteal. Por outro lado, esta classificação promove o estadiamento baseado na história clínica, permitindo que o médico suspeite da extensão da doença pelos sinais e sintomas e permite a segmentação do tipo de terapia, já que, em geral, as celulites são tratadas clinicamente e os abscessos demandam abordagem cirúrgica.¹¹⁷

Já a Classificação de Velasco e Cruz & Anselmo-Lima simplifica as divisões e exclui a infecção pré-septal, por tratar-se de acometimento palpebral e não uma complicação orbitária da RSA. É uma classificação simples e objetiva, com boa aplicabilidade por médicos de diferentes áreas (como otorrinolaringologistas, oftalmologistas e radiologistas), porém, assim como a Classificação de Chandler, não apresenta ordenação por gravidade.^{113,117,118}

5.1.3 Tratamento

O diagnóstico correto é fundamental para o tratamento. Diferenciar celulite de abscesso e analisar topograficamente o sítio da infecção, além de monitorizar a acuidade visual, são fundamentais para o sucesso terapêutico.

As complicações orbitárias requerem, geralmente, internação hospitalar para antibioticoterapia endovenosa e acompanhamento oftalmológico rigoroso. A terapia antimicrobiana endovenosa deve cobrir patógenos aeróbicos e anaeróbicos, podendo-se utilizar diversas combinações de ceftriaxona (para cobertura de Gram negativos) associado a clindamicina ou metronidazol (para cobertura de anaeróbios) e/ou oxacilina ou vancomicina (para cobertura de *Staphylococcus aureus*). A duração da antibioticoterapia endovenosa pode ser variável, podendo encerrar-se 48 horas após melhora clínica ou completar 14 dias. A decisão do antibiótico e sua duração pode ser compartilhada com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição.

O uso de corticoterapia endovenosa em dose anti-inflamatória nas complicações orbitárias é controverso, sem evidência comprovada, porém com aparente redução de edema e proptose.

A celulite orbitária sem comprometimento da acuidade visual pode ser tratada clinicamente, porém deve ser realizado um monitoramento rigoroso, com necessidade de intervenção cirúrgica imediata, caso haja deterioração visual ou nenhuma melhora nos sinais orbitários após 48 horas de antibioticoterapia endovenosa. Por outro

lado, abscessos subperiosteais ou orbitários devem ser abordados cirurgicamente (com raras exceções que serão descritas abaixo), com drenagem do abscesso e dos seios paranasais acometidos. Os abscessos mediais são facilmente abordados por via endoscópica, com ressecção da lâmina papirácea após sinusectomia adequada. Abordagens externas para abscessos superiores e laterais também podem ser necessárias.

São indicações para intervenção cirúrgica em complicações orbitárias da RSA:^{4,112}

Evidência de abscesso subperiosteal ou orbitário na TC ou RM (com exceção para abscesso subperiosteal medial de pequeno volume);

- Oftalmoplegia;
- Acuidade visual reduzida, reflexo pupilar aferente afetado ou incapacidade de avaliar a visão;
- Progressão ou nenhuma melhora nos sinais orbitários (diplopia, proptose, edema, quemose) após 48 horas de antibioticoterapia endovenosa;
- Progressão ou nenhuma melhora nas condições gerais (febre, parâmetros de infecção) após 48 horas de antibioticoterapia endovenosa.

Os abscessos subperiosteais mediais pequenos em crianças e adultos podem ser manejados clinicamente em situações selecionadas (conduta de exceção), almejando-se melhora clínica evidente dentro de 48 horas após o início da terapia.^{119,120} São critérios para tratamento conservador de abscessos subperiosteais mediais:

- Largura do abscesso (TC corte axial) \leq 4 mm
- Visão, pupila e retina normais
- Ausência de oftalmoplegia
- Pressão intraocular $<$ 20 mmHg
- Proptose \leq 5mm.

A ABR considera essencial, diante da suspeita de complicação orbitária, a avaliação com tomografia computadorizada com contraste e a internação com antibioticoterapia endovenosa. A indicação cirúrgica depende da gravidade do caso e da resposta clínica ao tratamento medicamentoso.

5.2 Complicações intracranianas

O envolvimento intracraniano na rinossinusite aguda complicada é um processo raro, mas potencialmente fatal. Estima-se que aproximadamente 3% dos pacientes pediátricos hospitalizados por rinossinusite aguda apresentem uma complicação intracraniana.¹²¹ A mortalidade dessa condição diminuiu desde a introdução dos antibióticos e continuou a diminuir nas últimas décadas. Em 1980, a mortalidade era de 40%.¹²² Revisões sistemáticas mais recentes relatam uma taxa de mortalidade entre 2 a 3%.^{123,124}

5.2.1 Diagnóstico

As complicações intracranianas da rinossinusite aguda bacteriana incluem as supuradas, como empiema epidural ou subdural e abscesso cerebral, e as não supuradas, como meningite, cerebritis e trombose dos seios sagital superior ou cavernoso. Os seios frontais são mais associados à

supuração intracraniana, seguido em ordem pelo seio etmoidal, esfenoidal e maxilar.^{4,125}

A trombose do seio cavernoso representa apenas 10% de todas as complicações intracranianas.^{126,127} O amplo sistema venoso anastomótico dos seios paranasais permite a disseminação retrógrada da infecção para o seio cavernoso, causando sepse e múltiplos envoltimentos dos nervos cranianos.¹²⁸⁻¹³⁰ No quadro clínico, podemos identificar proptose, ptose palpebral, diplopia, quemose, comprometimento dos nervos motores oculares e comprometimento dos ramos do nervo do trigêmeo, nervo oftálmico e o maxilar, além de papiledema e sinais de irritação meníngea associados a febres com picos e prostração. Os sintomas começam em um olho e podem progredir para o outro.^{4,125}

O diagnóstico das complicações intracranianas supuradas é realizado com exames de imagem, e a tomografia computadorizada (TC) com contraste é o exame inicial recomendado devido à economia e praticidade no pronto-socorro. A sensibilidade da TC com contraste para um abscesso intracraniano é de 95 a 99%. No entanto, nos primeiros três dias da formação do abscesso, a TC com contraste pode apresentar resultados normais ou com mínima alteração. Após esse período, ocorre a consolidação do abscesso, permitindo identificar uma lesão com realce em anel e um centro hipodenso. A TC sem contraste pode, em até 25% dos casos, não identificar a lesão.¹³¹

Aressonância magnética (RM), apesar de ser considerada o “padrão-ouro” devido à maior sensibilidade em comparação com a TC, é essencial na avaliação em conjunto com a TC, pois quando ambas estão disponíveis, se complementam. A TC avalia melhor as estruturas ósseas, enquanto a RM é mais eficaz para avaliar partes moles.¹³²

A RM apresenta um valor diagnóstico adicional para excluir ou confirmar trombose do seio cavernoso ou sagital. Nos casos em que a suspeita de meningite ou abscesso intracraniano tenha sido definitivamente excluída pelo exame de imagem, a punção lombar pode ser realizada para determinar adequadamente os patógenos responsáveis pelo quadro clínico.⁴

5.2.2 Microbiota

A microbiologia da complicação intracraniana de RSA é diferente da RSAB. Esta última é ocasionada por bactérias que colonizam o trato respiratório, como *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e, ocasionalmente, *Staphylococcus aureus*. Já nas complicações intracranianas, as espécies de *Streptococcus* são as mais prevalentes, entre elas, *S. anginosus*, *S. intermedius* e *S. constellatus*. Dentre as espécies de *Streptococcus*, alguns estudos mostraram uma mudança nessa microbiota, e o *S. anginosus* está emergindo como a etiologia bacteriana mais comum de abscessos intracranianos sinogênicos.^{114,121,130,132,133}

As espécies de *Streptococcus* são comensais em locais de mucosa, incluindo o trato respiratório, geniturinário e gastrointestinal. O grupo *S. anginosus* emprega múltiplos fatores de virulência que são responsáveis por sua patogenicidade. Um desses fatores inclui a secreção de hialuronidase, que facilita a liquefação do tecido, resultando na formação de abscessos. Além disso, a hialuronidase contribui para a formação de biofilmes, que protegem o

organismo das defesas do hospedeiro e dos antimicrobianos.¹³⁴

Din-Lovinescu et al. identificaram que 58% dos pacientes com complicações intracranianas apresentavam crescimento polimicrobiano nos seios paranasais ou em outras culturas, e 25% tinham anaeróbios isolados nas culturas.¹²¹ Por isso, é importante obter múltiplas culturas, incluindo amostras nasossinusais, intracranianas e hemoculturas, para identificar esses envoltimentos polimicrobianos. Culturas polimicrobianas são descritas como associadas à hospitalização mais prolongada e maior duração do uso de antibióticos.¹³⁵

5.2.3 Tratamento

O tratamento das complicações intracranianas de RSA varia muito, desde antibióticos endovenosos a abordagens nasossinusais ou intervenções neurocirúrgicas abertas. A terapia antimicrobiana endovenosa deve cobrir patógenos aeróbicos e anaeróbicos, podendo-se utilizar diversas combinações de ceftriaxona (para cobertura de Gram negativos) associado a clindamicina ou metronidazol (para cobertura de anaeróbios) e/ou oxacilina ou vancomicina (para cobertura de *Staphylococcus aureus*), enquanto se aguarda o antibiograma.

Caso não haja nenhuma evidência de resistência à cefalosporina de terceira geração, se pode realizar a remoção da vancomicina, pois o uso de cefalosporinas de terceira geração e metronidazol pode ser adequado, a menos que haja fatores de risco para infecção por *Staphylococcus aureus* multirresistente (MRSA).^{136,137}

A terapia deve ser realizada por um período mínimo de 4 semanas após o controle intracraniano ser alcançado. A terapia antibiótica é frequentemente descontinuada se houver melhora significativa na imagem radiológica do crânio, mas é estendida se houver evidência de persistência da infecção.¹³⁷ A decisão do antibiótico e sua duração pode ser compartilhada com a Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da instituição.

Ao contrário do tratamento clínico e da possível intervenção neurocirúrgica que são bem estabelecidos nas infecções intracranianas, uma questão particularmente controversa é o papel das intervenções nasossinusais nestas complicações intracranianas de RSA, pois não existem diretrizes específicas sobre o tratamento cirúrgico nasossinusal, e a maioria dos estudos são retrospectivos e relatam estratégias de tratamento variadas, baseadas em evidências anedóticas, experiência clínica e recursos locais disponíveis.¹²⁵

Milinis et al. realizaram uma revisão sistemática com 32 estudos retrospectivos e observacionais e compararam pacientes que foram submetidos a CENS e intervenção neurocirúrgica, ou apenas CENS ou somente intervenção neurocirúrgica. Os resultados foram contrários à intervenção nasossinusal; porém, concluíram que o viés de seleção pode ser um fator determinante para não termos a resposta adequada, pois pacientes submetidos apenas à intervenção neurocirúrgica poderiam apresentar coleções mais extensas ou serem considerados muito instáveis para passar por cirurgia combinada. Da mesma forma, os pacientes que foram tratados apenas com drenagem nasossinusal eram provavelmente mais estáveis clinicamente e com abscessos intracranianos menores.¹²⁵

Alguns autores defendem que as intervenções nasossinusais sejam importantes no gerenciamento do controle do foco

primário da infecção, auxiliando no tratamento da infecção intracraniana. Além disso, a drenagem nasossinusal pode fornecer cultura, particularmente na ausência de drenagem neurocirúrgica, trazendo informações essenciais para o planejamento da terapia antibiótica a longo prazo.^{125,137}

Em um cenário ideal, onde o paciente tenha condições de se submeter ao procedimento cirúrgico combinado, na experiência clínica dos autores, essa abordagem é a condição ideal para uma recuperação mais precoce e menor morbidade.

Outro tema controverso é o tratamento da trombose do seio cavernoso relacionado à anticoagulação. Diversos especialistas recomendam a anticoagulação caso não haja contraindicações. Revisões retrospectivas foram favoráveis, indicando menor morbidade e mortalidade quando a anticoagulação e o antibiótico são utilizados para trombozes do seio cavernoso sépticas, embora não existam estudos clínicos prospectivos, devido aos poucos casos. O corticosteroide endovenoso é frequentemente administrado em conjunto com antibiótico, embora sua eficácia não tenha sido comprovada. A fisiopatologia sugere que os corticosteroides endovenosos podem diminuir a inflamação e o edema dos vasos ao redor dos nervos cranianos e orbitários. Já a cirurgia endoscópica do seio acometido, na grande maioria das vezes o seio esfenoidal, é considerada mandatória.⁴

Embora seja improvável que um ensaio clínico randomizado para as complicações intracranianas seja realizado devido à raridade dessa condição e questões éticas, um estudo prospectivo multicêntrico bem projetado poderia fornecer conclusões mais assertivas sobre a intervenção cirúrgica.

AABR considera que, diante da suspeita de complicação intracraniana, é essencial a avaliação multidisciplinar com exames de imagem (tomografia computadorizada com contraste e/ou ressonância magnética) e a internação com antibioticoterapia endovenosa. Se deve considerar o tratamento cirúrgico otorrinolaringológico concomitante ao neurocirúrgico.

5.3 Complicações ósseas

As complicações ósseas de RSA são as mais raras, vindo atrás das orbitárias (mais comuns) e intracranianas. Dentre as complicações ósseas, a mais comum é a osteomielite do osso frontal (geralmente em adolescentes), seguida da

osteomielite maxilar (tipicamente na infância). No caso do seio frontal, a osteomielite de suas paredes pode evoluir para um abscesso subperiosteal com edema dos tecidos moles e abaulamento amolecido da região frontal (tumor edematoso de Pott). A presença de fistulização para a pele pode ocorrer de forma mais rara.^{3,4}

Essas complicações ósseas correspondem a 3-10% das complicações de RSA.^{4, 138} A história prévia de trauma cranioencefálico persiste como um fator de risco. Complicações orbitárias e intracranianas podem ocorrer de forma concomitante.^{4, 139,140} A progressão do processo inflamatório/infeccioso em direção posterior ao seio frontal, diretamente ou via tromboflebite das veias diploicas sem válvula, explica a possibilidade de complicações intracranianas concomitantes. Nesse caso, o paciente pode apresentar edema dos tecidos moles (especialmente da pálpebra superior), febre alta, cefaleia intensa, sinais meníngeos, náuseas, diplopia, fotofobia, rebaixamento do nível de consciência e sinais neurológicos focais.

O diagnóstico pode ser confirmado com uma tomografia com contraste.⁴ A ressonância magnética pode ajudar na investigação de outras complicações. A cintilografia com tecnécio pode ajudar a confirmar o diagnóstico precoce de osteomielite. Já a cintilografia com gálio pode ajudar no seguimento e na determinação de resolução do processo infeccioso.^{1,141}

O tratamento inclui antibioticoterapia intravenosa de amplo espectro prolongada (de 6 a 8 semanas) associados a drenagem e desbridamento cirúrgico de áreas de sequestro ósseo (fragmentos de osso necrótico que se separam do osso viável). A antibioticoterapia deve preferencialmente ser guiada por cultura que frequentemente revela uma etiologia polimicrobiana. Os germes mais comuns são *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Haemophilus influenzae* e anaeróbios.^{1, 138,142} Por muito tempo se preconizou a abordagem cirúrgica externa ampla, o que certamente continua fazendo sentido para os casos mais graves. No entanto, a evolução dos antibióticos e da cirurgia endoscópica nasossinusal tem permitido o tratamento dos casos menos graves (sem envolvimento intracraniano) por via endoscópica, associado ou não com mínima drenagem externa.^{4, 138}

A ABR considera que, diante da suspeita de complicação óssea, é essencial a avaliação com tomografia computadorizada com contraste e a internação para antibioticoterapia endovenosa prolongada e debridamento cirúrgico.

6. Particularidades da RSA nas crianças

6.1 Epidemiologia na criança

A frequência de RSA na população pediátrica é maior do que em adultos, e embora não existam dados concretos sobre a prevalência e incidência na população pediátrica, se estima que até 7,5% dos quadros virais evoluam para RSAB, e que esses quadros consistam numa das principais causas de prescrição de antibióticos nessa faixa etária.^{8,143}

6.2 Seios paranasais na criança

Uma das principais considerações na criança é o próprio desenvolvimento dos seios paranasais, uma vez que nem todos os seios paranasais estão desenvolvidos ao nascimento. O seio frontal, por exemplo, inicia seu desenvolvimento ao redor dos 4 anos de idade, sendo que apenas 20-30% das crianças vão apresentar seio frontal visível radiologicamente aos 6 anos de idade. A maior parte das crianças só vai apresentar seio frontal detectável à TC aos 12 anos. Também o seio esfenoidal, apenas aos 7-8 anos de idade começa a sua pneumatização posteriormente podendo ser visualizados à TC, e continua se desenvolvendo até a idade adulta.¹⁴⁴

Os seios paranasais de maior importância clínica na população pediátrica são os seios etmoidais e maxilares, já presentes no nascimento, embora ainda pouco desenvolvidos. Os seios etmoidais se pneumatizam rapidamente até os 7 anos de idade e se apresentam com desenvolvimento completo ao redor dos 15-16 anos de idade. Os seios maxilares, por sua vez, aos 2 anos de idade apresentam volume de cerca de 2 mL; aos 9 anos, 10 mL; e cerca de 15 mL aos 15-16 anos. Com a pneumatização do processo alveolar, após a segunda dentição, aos 12 anos de idade, os seios maxilares se expandem principalmente na sua porção inferior. O assoalho dos seios maxilares, que na criança se encontra num nível mais elevado que o do assoalho da cavidade do nariz, vai descendo gradativamente, e na vida adulta estará cerca de 4-5 mm abaixo do assoalho nasal.^{144,145}

6.3 Definição e classificação da RSA na criança

6.3.1 Diagnóstico da RSAB na criança

O diagnóstico clínico de RSAB na criança nem sempre é fácil. Muitos sintomas são comuns a outras doenças na infância, como resfriados/gripes/RSAV e a rinite alérgica. Além disso, existem as limitações e dificuldades tanto na anamnese quanto no exame clínico da população pediátrica.

Os estudos em crianças com RSAB mostram que o quadro clínico frequentemente inclui febre (50-60%), rinorreia, (71-80%), tosse (50-80%) e dor (29-33%), além de obstrução nasal.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Em crianças até a idade pré-escolar, sintomas dolorosos são menos frequentes, e a tosse é mais comum. Em crianças maiores e adolescentes, a queixa de dor torna-se mais comum.^{3,4,7}

Segundo a ABR, deve-se considerar o diagnóstico de RSAB quando o paciente apresentar sintomas de RSA com:

- Piora importante do quadro (aumento de intensidade/gravidade e/ou sinais de unilateralidade) após melhora dos primeiros 5 dias - dupla piora OU;
- Manutenção do quadro intenso inicial sem melhora gradual após 14 dias.

6.3.2 Exame endoscópico na criança

Além dos sinais e sintomas já mencionados, a endoscopia nasal pode auxiliar no diagnóstico e ajudar, associada à história clínica, no diagnóstico de RSA. Secreção purulenta drenando do meato médio é indicativa de processo sinusial, mas não confirma isoladamente o diagnóstico de viral ou bacteriano. No entanto, a endoscopia nem sempre é de fácil realização na população infantil. Além disso, a despeito da alta especificidade, apresenta baixo grau de sensibilidade, pois a ausência de secreção purulenta não exclui o diagnóstico. Portanto, a endoscopia nasal não é fundamental para o diagnóstico da RSA não complicada.²⁰

6.3.3 Estudo por imagem na criança

Há praticamente um consenso entre as diretrizes de que o diagnóstico da RSA é clínico, especialmente em crianças, e não deve ser baseado em exames radiológicos, particularmente nas radiografias simples, uma vez que processos respiratórios virais em crianças frequentemente envolvem os seios paranasais. Crianças com sintomas de IVAS com pelo menos seis dias de evolução costumam apresentar sinais de comprometimento dos seios maxilares, etmoidais, esfenoidais e frontais, em ordem de frequência. Opacificação ou velamento é um achado radiológico inespecífico, podendo estar presente em várias situações tais como processos virais, bacterianos, alérgicos, tumorais, ou ainda pela falta de desenvolvimento sinusial. Estudos tomográficos em crianças com quadro clínico sugestivo de RSA demonstraram que mesmo os quadros mais importantes apresentam regressão significativa das alterações de imagem após duas semanas.¹⁴⁸ As indicações de TC nos quadros agudos sinusais devem, portanto, ser reservadas para os pacientes que não melhoram e persistem com sintomas após terapia adequada, e naqueles com suspeita de complicação.

6.3.4 Diagnóstico diferencial na criança

O principal diagnóstico diferencial da RSA na criança é a adenoidite aguda infecciosa, pois pode apresentar sinais e sintomas muito parecidos, incluindo secreção posterior e tosse. É provável que exista alta porcentagem de associação das duas doenças, embora essa diferenciação seja muito difícil na prática clínica. Estudos mostram que, em crianças que apresentam sintomas por mais de dez dias, cerca de 89,2% apresentam RSA, e 19,2% adenoidite associada. A adenoidite, isoladamente, está presente em cerca de 7% das crianças. Crianças menores (2-5 anos de idade) tendem a apresentar associação RSA / adenoidite com maior frequência.^{148,149}

Na prática clínica, o diagnóstico diferencial nem sempre é necessário, uma vez que o tratamento é o mesmo para as duas entidades. Outro diagnóstico diferencial é o de um corpo estranho nasal. Nesses casos, a secreção costuma ser fétida e quase sempre unilateral.

6.4 Bacteriologia na criança

Estudo recente mostra que os agentes bacterianos mais comuns na RSA infantil permanecem os mesmos; *Haemophilus influenzae* (45%), *Streptococcus pneumoniae* (32%), *Moraxella catarrhalis* (16%), e *Chlamydia pneumoniae* (13%). A cultura revelou bactérias em 21 dos 31 casos (68%), sendo o *H. influenzae* o patógeno mais frequente (42%).¹⁵⁰

6.5 Tratamento medicamentoso da RSAB nas crianças

Em relação aos resfriados e RSAV com suas devidas precauções em relação a doses, peso e idades, podemos utilizar as revisões contidas na seção sobre tratamento dos adultos.

Grande parte das RSAB nas crianças é autolimitada, resolvendo-se espontaneamente, portanto, muitas vezes a conduta poderá ser inicialmente de observação cuidadosa, ou apenas baseada no alívio dos sintomas mais intensos.¹⁵¹

6.5.1 Antibióticos na RSAB nas crianças

Resultados de metanálises sugerem que a taxa de resolução e melhora da RSA entre 7 e 15 dias é maior com antibióticos quando comparados ao placebo.^{4, 151}

Entretanto, em vista da história natural favorável autolimitada da RSA na infância, é razoável também recomendar um período de observação inicial sem tratamento antibiótico imediato, reservando o tratamento imediato com antibióticos para casos moderados ou graves, ou ainda, na presença de moléstias concomitantes que poderiam ser exacerbadas com a RSA, como, por exemplo, asma e bronquite crônica. Os resultados de tratamentos com antibióticos podem se justificar mais à medida que houver indicativos da presença bacteriana associada ao quadro clínico. Por exemplo, Shaikh et al. onde os pacientes com *S. pneumoniae* e *H. influenzae* no rinofaringe antes do tratamento apresentaram resultados significativamente

melhores com antibióticos comparados aos pacientes sem essas bactérias.¹⁶

Não há um consenso universal sobre os antibióticos a serem utilizados na RSA na infância. De forma geral, a amoxicilina ainda é considerada um tratamento inicial racional.⁷ Alternativas incluem amoxicilina com ácido clavulânico e cefalosporinas de segunda¹ e terceira geração (via oral)^{1, 152} são consideradas boas opções contra produtores de beta-lactamase, podendo também ser indicadas em casos de falhas no primeiro tratamento.

Para crianças com RSA que não toleram medicação oral, existe a opção de 3 doses/3 dias de ceftriaxona 50 mg/kg EV (endovenosa) ou IM (intramuscular), e tratamento sequencial por via oral. Nos casos específicos de alergia à penicilina, macrolídeos, cefalosporinas de segunda e terceira geração são opções a serem consideradas (**Quadro 6-1**).

6.5.2 Corticosteroides intranasais nas crianças

Embora o nível de evidência não seja alto, o corticosteroide intranasal por até três semanas, associado ao antibiótico, parece apresentar vantagens em relação ao tratamento de RSA com antibiótico isoladamente, principalmente no que se refere à tosse e secreção nasal.⁴

Muito embora, sejam de uso comum na prática médica, pela ausência de evidência nos estudos na literatura em relação à eficácia de descongestionantes, oral ou intranasal, anti-histamínicos e mesmo de lavagem com solução salina no tratamento de crianças com RSA, não são recomendados rotineiramente.⁴

6.6 Rinossinusite aguda recorrente nas crianças

Embora, não haja um consenso sobre como definir a RSAR, 4 ou mais episódios ao ano podem ser considerados recorrentes, desde que haja remissão completa entre as crises. Assim como nos quadros crônicos, se deve procurar afastar algumas causas de origem sistêmica tais como processos alérgicos, imunodeficiências, fibrose cística, refluxo gastroesofágico, doenças mucociliares. A hipertrofia, não necessariamente obstrutiva, de tonsilas faríngeas, também deve ser considerada, pela possibilidade de ela atuar como um reservatório de patógenos. Fatores anatômicos, geralmente considerados pouco relevantes na fisiopatogenia da RSA na criança, também devem ser afastados (concha bolhosa, desvios septais etc.). Nesses casos, a TC, a endoscopia nasal e/ou a RM podem auxiliar no diagnóstico do processo obstrutivo e de malformações. A bacteriologia é a mesma das RSA e, portanto, o tratamento da fase aguda deve seguir os mesmos preceitos.

Nos casos de recorrência, a profilaxia com antimicrobianos deve ser reservada para casos excepcionais, geralmente na presença de comorbidades confirmadas, particularmente as imunodeficiências. Como medidas profiláticas gerais, vacinação anual para Influenza e a vacina para pneumococo são recomendadas.

Lisados bacterianos têm demonstrado auxílio no controle das infecções virais e bacterianas recorrentes, e podem ser um adjuvante no controle das RSAR.⁴

Quadro 6-1. Opções de antibióticos para tratamento da RSAB em crianças.

Antibióticos de Escolha	Posologia	Duração	Considerações
Amoxicilina	25-50 mg/Kg/d 8/8hs ou 12/12hs	7 a 10 dias	*Preferido em pacientes com suspeita de pneumococo resistentes.
	90 mg/Kg/d* 8/8hs ou 12/12hs	7 a 10 dias	
Amoxicilina com ácido clavulânico	25-50 mg/kg/d 8/8hs ou 12/12hs	7 a 10 dias	*Indicado para bactérias produtoras de betalactamase e na dose dobrada se suspeita de pneumococo resistente. Diarreia em 1-10%.
	90 mg/Kg/d* 8/8hs ou 12/12hs	7 a 10 dias	
Opções em alérgicos à penicilina	Posologia	Duração	Consideração
Axetilcefuroxima	25-50 mg/Kg/d 12/12hs	7 a 10 dias	Espectro semelhante à amoxicilina/ácido clavulânico. Não utilizar em pacientes com reações graves à penicilina
Claritromicina	15 mg/Kg/d 12/12hs	7 a 10 dias	Contraíndicada para uso concomitante com estatinas.
Cefdinir	14 mg/Kg/d 24/24hs ou 12/12hs	10 dias	Cefalosporina oral de terceira geração com ação em <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i> . Não tem o mesmo espectro que a ceftriaxona, opção à axetilcefuroxima. Não utilizar em pacientes com reações graves à penicilina.
Opções em caso de insucesso	Posologia	Duração	Consideração
Amoxicilina alta dose	90 mg/kg/d 8/8hs ou 12/12hs	7 a 10 dias	Conduta de exceção sem evidências de eficácia clínica. Observar efeitos gastrointestinais aumentados.
Amoxicilina alta dose com ácido clavulânico	90 mg/kg/d 8/8hs ou 12/12hs, sem aumentar ácido clavulânico.	7 a 10 dias	
Ceftriaxona	20 a 80mg/kg/d 24/24hs	3 a 5 dias	Endovenoso ou intramuscular. Após melhora com 3 a 5 dias, continuar tratamento por via oral.
Claritromicina	15mg/Kg/d 12/12 hs	7-10 dias	Contraíndicada para uso concomitante de estatinas. Considerar nos casos de falha terapêutica por germes atípicos.
Axetilcefuroxima	25-50 mg/Kg/d 12/12hs	7 a 10 dias	Espectro semelhante à amoxicilina/ácido clavulânico.
Cefdinir	14 mg/Kg/d 24/24hs ou 12/12hs	10 dias	Cefalosporina oral de terceira geração com ação em <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> e <i>M. catarrhalis</i> . Não tem o mesmo espectro que a ceftriaxona, opção à axetilcefuroxima.

7. Investigação da Rinossinusite Crônica (RSC)

Sabemos hoje que sob o nome rinossinusite crônica temos diversas doenças com etiologia, fisiopatogenia, prognóstico e tratamento muito distintos. Para garantir o melhor tratamento para cada paciente, este deve ser individualizado, e para tal, a investigação cuidadosa, incluindo anamnese, exame físico e exames complementares é fundamental. Uma avaliação abrangente deve incluir a análise detalhada dos critérios diagnósticos recentes, como a classificação da RSC em primária versus secundária, a distribuição anatômica (localizada ou difusa) e a dominância endotípica (tipo 2 ou não tipo 2). Se deve também investigar os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na patogênese da RSC, incluindo componentes ambientais, genéticos e imunológicos. A interação disfuncional entre o hospedeiro e os estressores ambientais na superfície mucosa é central para o desenvolvimento da RSC e o conseqüente processo inflamatório crônico.

7.1 História Clínica

A história clínica é um componente fundamental na investigação da RSC. Além do tempo de início dos sintomas, tipo e intensidade dos sintomas principais (obstrução nasal, congestão nasal, rinorreia, dor de cabeça, alteração olfativa, tosse), fatores de piora ou melhora, terapias prévias, comorbidades etc. outros itens são importantes e devem ser avaliados:

7.1.1 Fatores Ambientais

Os fatores ambientais, como a exposição a alérgenos, vírus, poluentes, fumaça de tabaco e irritantes químicos, podem exacerbar os sintomas da rinossinusite crônica (RSC) e contribuir para a inflamação crônica da mucosa nasal. A qualidade do ar, tanto interno quanto externo, influencia significativamente a incidência e a gravidade da rinossinusite crônica.¹⁵³

7.1.2 Fatores Sistêmicos

Doenças sistêmicas primárias, como a asma e as doenças autoimunes, podem estar associadas à inflamação crônica das vias aéreas superiores. Além disso, condições secundárias, como as imunodeficiências adquiridas, podem predispor os pacientes a infecções crônicas e recorrentes.¹⁵⁴ Uma história detalhada das comorbidades e das condições sistêmicas associadas é essencial para uma abordagem diagnóstica e terapêutica eficaz.³

7.1.3 Fatores Genéticos

Os fatores genéticos desempenham um papel significativo na predisposição para a RSC. Estudos têm identificado

variantes genéticas específicas associadas à função imune e à barreira epitelial que podem influenciar a suscetibilidade à RSC. Pesquisas futuras são necessárias para elucidar melhor os mecanismos genéticos subjacentes e desenvolver terapias direcionadas.⁴ A avaliação de pessoas na família com sintomas semelhantes ajuda a identificar possíveis causas genéticas.

7.2 Avaliação de gravidade de sintomas e de qualidade de vida

7.2.1 SNOT - 22

Existem diversos questionários de qualidade de vida específicos para avaliação de pacientes com doenças nasossinusais. O SNOT-22 (22 *item Sinonasal Outcome Test*)¹⁵⁵ foi publicado em 2009 e é amplamente utilizado no mundo todo, tanto em pesquisas como na prática clínica e tem sido preferencialmente usado pelos brasileiros. Ele foi traduzido e adaptado transculturalmente para diversas línguas, sendo a validação brasileira realizada em 2011 por Kosugi et al.¹⁵⁶ Trata-se de uma ferramenta prática e auto aplicável para avaliação do impacto causado pela RSC na qualidade de vida do paciente, assim como para avaliação da resposta ao tratamento. O questionário apresenta 22 sintomas e o paciente deverá avaliar a gravidade de cada um deles em uma escala de 0 a 5 (0-nenhum problema, 1-problema muito leve, 2-problema leve, 3-problema moderado, 4-problema grave, 5-pior problema possível). A seguir, a pontuação deverá ser somada e pode variar de 0 a 110 (Figura 7-1). A pontuação de corte relacionada à gravidade da doença ainda é controversa. No EPOS2020 considerou-se que o valor de ≥ 40 representa uma piora significativa na qualidade de vida.⁴ Já a mínima diferença clinicamente importante (MDCI) é de 9 pontos de forma consistente na literatura. Ou seja, uma variação de 9 pontos pode ser considerada relevante.^{4,157} Na validação brasileira, a MDCI foi de 14 pontos. Por outro lado, a análise da população normal apresentou escores de SNOT-22 brasileiro variando entre 0 e 8 pontos, então 9 pontos poderiam ser considerados uma MDCI também, à semelhança dos estudos em outros países.^{156,158,159}

7.2.2 Escala Visual Analógica (EVA)

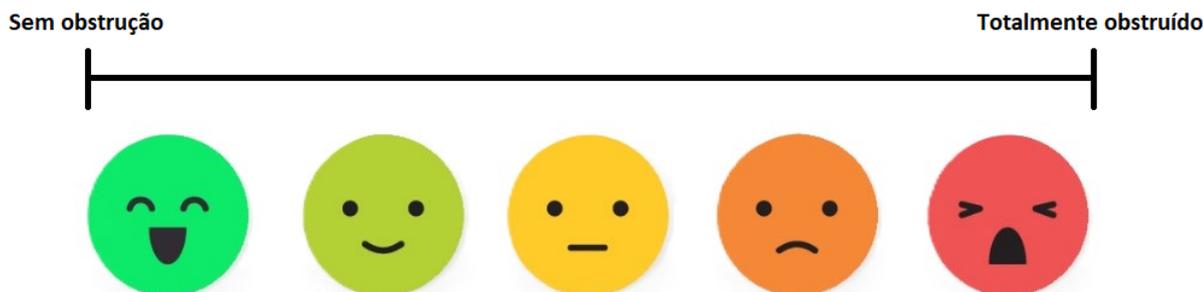
Escala Visual Analógica (EVA) é uma ferramenta para avaliar a gravidade dos sintomas do paciente. Tem como principais vantagens a sua agilidade e praticidade na aplicação. Além disso, seus resultados têm correlação com o SNOT-22.⁴ Para utilizá-la, basta pedir para o paciente apontar em uma barra de 10 cm (impressa ou feita manualmente) o nível de sintoma apresentado. Cada extremidade da barra representa um extremo do sintoma

Figura 7-1. Questionário SNOT-22 validado para Português Brasileiro.¹⁵⁶

QUESTIONÁRIO SNOT-22 (Português-BR)
 Abaixo, você encontrará uma lista de sintomas e problemas sociais/emocionais que afetam os pacientes que sofrem de rinossinusite. Nós gostaríamos de saber mais sobre esses problemas e ficaríamos gratos por responder as seguintes perguntas sobre os seus sintomas. Não há nenhuma resposta certa ou errada e somente você pode nos fornecer esta informação. Avalie por favor como foram seus problemas nas duas últimas semanas. Obrigado pela sua participação. Caso tenha alguma dúvida no preenchimento do questionário solicite auxílio ao médico.

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas circulando o número correspondente da escala →	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Pior problema possível
1. Necessidade de “assoar” o nariz	0	1	2	3	4	5
2. Espirros	0	1	2	3	4	5
3. Nariz “escorrendo”	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Secreção do nariz indo para a garganta	0	1	2	3	4	5
6. Secreção grossa saindo do nariz	0	1	2	3	4	5
7. Sensação de ouvido cheio ou tampado	0	1	2	3	4	5
8. Tontura ou vertigem	0	1	2	3	4	5
9. Dor de ouvido	0	1	2	3	4	5
10. Dor ou pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. Dificuldade para conseguir dormir	0	1	2	3	4	5
12. Acorda no meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. Falta de um boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. Acorda cansado	0	1	2	3	4	5
15. Fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4	5
16. Diminuição do seu rendimento para realizar atividades do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
17. Diminuição da sua concentração para realizar atividade do seu dia a dia	0	1	2	3	4	5
18. Frustrado, agitado ou irritado	0	1	2	3	4	5
19. Tristeza	0	1	2	3	4	5
20. Sensação de vergonha	0	1	2	3	4	5
21. Dificuldade para sentir “cheiros” ou “gostos”	0	1	2	3	4	5
22. Nariz entupido	0	1	2	3	4	5
Total: _____						

Figura 7-2. Escala Visual Analógica em “régua” e em “emojis”.



em questão (exemplo: de um lado “sem obstrução” e do outro “totalmente obstruído” (Figura 7-2). Nos pacientes com rinossinusite crônica, é razoável avaliar os 4 sintomas principais de forma rotineira em cada consulta: obstrução nasal, rinorreia, alteração do olfato e dor facial.

7.3 Testes Olfativos

Testar a função olfativa desempenha um papel importante na prescrição de diferentes medicamentos

para RSC, incluindo biológicos, e na determinação da continuidade desses tratamentos após seu início. A olfação é frequentemente prejudicada na RSC, especialmente em pacientes com RSC com pólipos nasais (RSCcPN), tanto por componente obstrutivo como inflamatório.^{160,161} Por um lado, as moléculas olfativas não conseguem atingir o epitélio olfativo; por outro, o epitélio olfativo funciona mal devido à sinalização prejudicada causada por uma resposta inflamatória. Um estudo observacional transversal recente teve como objetivo determinar o padrão inflamatório endotípico em pacientes brasileiros com rinossinusite crônica (RSC) e correlacioná-lo com a função olfativa, além

de avaliar a gravidade clínica da doença. Setenta e três pacientes com RSC foram recrutados, e comparados aos pacientes com RSC não do tipo 2, aqueles com RSC do tipo 2 apresentaram maior prevalência de pólipos nasais (93% vs. 12,5%), asma (40,3% vs. 12,5%) e doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides (DREA, 17,5% vs. 0%). Pacientes do tipo 2 também mostraram escores significativamente menores nos testes olfativos, indicando função olfativa reduzida, e escores mais altos no SNOT-22, Lund-Kennedy e Lund-Mackay, indicando maior gravidade clínica.¹⁶²

A função olfativa serve como um indicador eficaz para avaliar o controle da doença, porém, não substitui a avaliação psicofísica do olfato. Se pacientes com RSC estão experimentando um olfato normal ou apenas hiposmia leve, isso é um bom sinal de que o tratamento é eficaz. No Brasil, três testes validados estão disponíveis para uso em pacientes com rinossinusite crônica (RSC). Esses testes, descritos abaixo, são recomendados por este Consenso tanto para avaliações pré-tratamento quanto pós-tratamento, a fim de gerenciar a doença de forma eficaz.

7.3.1 Teste de Identificação de Odor Digital Multiscent-20

O Multiscent-20 é um dispositivo portátil projetado para identificação de odores, com um sistema avançado de armazenamento e liberação de aromas. Ele inclui uma tela sensível ao toque e um sistema de microcápsulas que pode apresentar até 20 odores diferentes por meio de um fluxo controlado de ar seco que sai de uma abertura no dispositivo. As cápsulas são carregadas através de uma porta de inserção na parte traseira do dispositivo. O aplicativo de software gerencia a apresentação, controle e registro das respostas automaticamente.¹⁶³

O teste emprega um paradigma de escolha forçada com quatro alternativas e começa com instruções fornecidas por um avatar na tela. Os participantes devem identificar 20 odores diferentes ao longo do teste. Eles são instruídos a se sentar confortavelmente e segurar o dispositivo a 10 cm de distância do rosto quando solicitados a liberar o odor. Durante o teste, a tela exibe “ESTE CHEIRO É SIMILAR A” seguido de quatro opções de resposta, e os participantes são aconselhados a ler todas as opções cuidadosamente antes de pressionar o botão “LIBERAR CHEIRO”. Ao pressionar este botão, uma pequena abertura na parte superior do dispositivo libera o odor por 5 segundos, com a opção de pressionar o botão até duas vezes, se necessário. Após sentir o odor, os participantes selecionam a opção de resposta que melhor corresponde ao que sentiram e prosseguem pressionando o botão “PRÓXIMO”. Se nenhuma das opções corresponder exatamente ao odor percebido, eles são incentivados a escolher a mais próxima. Ao final do teste, o número de respostas corretas é revelado ao participante como parte do processo de avaliação.

Os escores no Multiscent-20 são baseados no número de respostas corretas, com a função olfativa classificada como normosmia (≥ 15 pontos), hiposmia (14 a 11 pontos) e anosmia (≤ 10 pontos).

7.3.2 Teste do Centro de Pesquisa Clínica Quimiosensorial de Connecticut (CCCRC)

O Teste do Centro de Pesquisa Clínica Quimiosensorial de Connecticut (CCCRC) avalia a função olfativa por meio de dois testes principais: limiar olfativo e identificação de odores.¹⁶⁴ Esses testes fornecem avaliações quantitativas e qualitativas do olfato de uma pessoa. Uma característica única é sua capacidade de avaliar independentemente cada cavidade nasal, distinguindo entre comprometimentos olfativos de cada lado com custo mínimo.

Teste de Limiar Olfativo: O teste de limiar olfativo usa sete concentrações de butanol (álcool n-butílico) em frascos numerados de 1 a 7, da maior para a menor concentração. O frasco 8 contém água destilada inodora para controle. O teste começa com a apresentação de dois frascos – um com água destilada e o outro com butanol. A pessoa identifica qual frasco contém o odor. Começando pelo frasco 7, se a pessoa detectar o odor, sua pontuação de limiar olfativo para aquela narina corresponde ao número do frasco. Caso contrário, frascos progressivamente mais concentrados são apresentados até a identificação ou até o frasco 1. Uma pontuação de 0 indica incapacidade de detectar mesmo a concentração mais forte. Este processo é repetido para a outra narina.

Teste de Identificação de Odores: Oito substâncias – pó de café, pó de canela, talco para bebês, paçoca, pó de cacau, sabonete neutro, naftalina e um conjunto distrator são apresentadas em frascos opacos. A pessoa, guiada por uma lista pré-fornecida, identifica cada substância sem ver seu conteúdo. As pontuações variam de 0 a 7 para cada narina com base nas identificações corretas, com o mentol excluído da pontuação, mas usado para avaliar a função do nervo trigêmeo.

Pontuação: A pontuação final para cada narina combina a média das pontuações dos testes de limiar olfativo e de identificação, resultando em uma pontuação de 0 a 7 pontos por narina. O escore final é a média do teste limiar com o teste de identificação, sendo considerado os seguintes valores:

Normal	6,0 a 7,0
Hiposmia leve	5,0 a 5,75
Hiposmia moderada	4,0 a 4,75
Hiposmia Grave	2,0 a 3,75
Anosmia	0 a 1,75

Essa abordagem abrangente do CCCRC proporciona uma avaliação detalhada da função olfativa, adequada para ambientes clínicos e de pesquisa.

7.3.3 Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®)

O Teste de Identificação de Odores da Universidade da Pensilvânia (UPSIT®) envolve a identificação de 40 odores diferentes distribuídos em 4 livretos, cada um contendo 10 páginas. Para ativar o teste, o paciente raspa a tira marrom na parte inferior de cada página para liberar o odor. Segurando o livreto a aproximadamente 1,0 centímetro do nariz, o paciente seleciona uma resposta correta entre

quatro opções fornecidas. As respostas podem ser marcadas diretamente no livreto de teste ou em uma folha separada para pontuação posterior. A pontuação total é baseada no número de odores corretamente identificados, o que determina a classificação da função olfativa como normal ou prejudicada.¹⁶⁵

7.4 Endoscopia nasal (Escala de pólipos nasais e Lund-Kennedy)

A endoscopia nasal é mandatória em todas as etapas de atendimento de um paciente com rinossinusite crônica: diagnóstico, avaliação de resposta ao tratamento, cuidados e seguimento pós-operatório. Existem diversos métodos para sistematizar a sua utilização e registro. Dentre os mais consagrados podemos citar a escala de pólipos nasais¹⁶⁶ e o sistema de pontuação endoscópica de Lund-Kennedy.¹⁶⁷ Utilizá-los rotineiramente permite ao otorrinolaringologista mensurar e comparar a situação do paciente a cada consulta.

7.4.1 Escala de pólipos nasais (EPN)

Esse sistema de avaliação é muito simples e reprodutível. Por isso, é amplamente utilizado na prática clínica e também nas pesquisas. Para sua utilização, se considera apenas a presença e o tamanho (e/ou localização) dos pólipos. Cada fossa nasal pode variar desde a ausência de pólipos (pontuação 0) até pólipos obstruindo completamente a cavidade nasal (pontuação 4). O resultado é obtido somando-se a pontuação das duas fossas nasais, podendo variar de 0 a 8 (Figura 7-3).^{166,167}

7.4.2 Sistema de pontuação endoscópica de Lund-Kennedy

Trata-se de um sistema de avaliação endoscópica mais abrangente, pois leva em consideração a avaliação de pólipos, edema, secreção, aderências/sinéquias e crostas.¹⁶⁷ Existe também uma versão modificada mais simples (considerando apenas pólipos, edema e secreção)¹⁶⁸ que tem maior reprodutibilidade e correlação com o SNOT-22.¹⁶⁹ Dessa forma, é um sistema muito interessante para uso rotineiro no consultório. Para sua utilização, cada uma dessas características deve receber uma pontuação que varia de 0 a 2 em cada fossa nasal.

7.5 Biópsia

A biópsia é uma ferramenta diagnóstica essencial na investigação da rinossinusite crônica (RSC). Ela é utilizada para confirmar o diagnóstico, auxiliar na endotipagem de doenças inflamatórias e para fins de pesquisa. A biópsia fornece tecido não macerado, adequado para análise histopatológica, permitindo explorar diagnósticos diferenciais como inflamação, hamartoma adenomatoide epitelial respiratório (REAH), infecção, granuloma/vasculite e tumores.¹⁷⁰ Também ajuda a confirmar mecanismos etiológicos ou patogênicos potenciais, como o tipo e a gravidade da inflamação, a composição celular (por exemplo, eosinófilos) e a presença de elementos bacterianos e fúngicos, além de determinar a natureza da relação (por exemplo, fungo invasivo ou não invasivo) e direcionar terapias potenciais, como biológicos.⁴

Figura 7-3. Escala de Pólipo Nasal.

Endoscopia nasal: Escala de pólipo nasal (Nasal Polyp Score)					
Pólipos: localização e tamanho					
Descrição anatômica	Sem pólipos visíveis	Pólipos pequenos restritos ao meato médio	Pólipos estendendo-se além da borda inferior da concha média	Pólipos grandes alcançando a borda inferior da concha inferior ou mediais à concha média	Pólipos grandes obstruindo completamente a cavidade nasal
Pontuação	0	1	2	3	4
Fossa nasal direita					
Fossa nasal esquerda					
NPS (soma da pontuação das 2 fossas nasais)					

As biópsias nasais podem ser realizadas em ambiente ambulatorial sob anestesia local ou no centro cirúrgico. A escolha do local e método de biópsia depende do motivo da realização e do tamanho necessário da amostra.¹⁷¹ Para fins de pesquisa, a biópsia deve ser facilmente realizada, indolor e com taxa mínima de complicações. Para diagnóstico clínico, a amostra deve ser suficientemente grande para permitir uma análise adequada, mas sem causar desconforto excessivo ao paciente. É importante que a biópsia não seja esmagada durante a coleta, o que pode ser evitado usando pinças específicas, como as pinças Fokkens ou pinças fenestradas.¹⁷² Estudos demonstraram que biópsias podem ser realizadas de forma segura na mucosa olfativa sem afetar a função nasal ou alterações no sentido do olfato.¹⁷³

A subfenotipagem e endotipagem pela infiltração eosinofílica e outros critérios histológicos estão ganhando importância.¹⁷⁴ Isso levou ao desenvolvimento de protocolos institucionais para amostragem, armazenamento e processamento de amostras em colaboração com histopatologistas. A rinossinusite crônica eosinofílica (RSCe) requer quantificação do número de eosinófilos por campo de grande aumento (CGA), com valores de corte variando na literatura.¹⁷⁵ Estudos sistemáticos mostraram que uma alta infiltração eosinofílica está associada a uma maior recorrência da doença, sendo um marcador útil para o diagnóstico de RSCe.¹⁷⁵

Romano et al. (2024) conduziram um estudo multicêntrico no Brasil para avaliar o perfil inflamatório de pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN). Os resultados indicaram que a inflamação do tipo 2, quando caracterizada por mais de 10 eosinófilos por campo de grande aumento nos pólipos, conforme critério do EPOS, é predominante em cerca de 80% dos pacientes. Porém, quando as concentrações de citocinas foram avaliadas, este grupo apresentava um perfil inflamatório misto, com características T1, T2 e T3. A clusterização dos achados permitiu a identificação de 2 grupos, um mais inflamado e um menos inflamado, e o melhor critério prático para a diferenciação entre eles foi a eosinofilia tecidual maior ou igual a 43 por CGA. Este perfil inflamatório foi associado a uma maior gravidade clínica e pior prognóstico.¹⁷⁶

Os achados do estudo de Romano et al. reforçam a necessidade de uma abordagem personalizada no tratamento da rinossinusite crônica, onde a terapia é adaptada com base no perfil inflamatório individual do paciente. Esta abordagem pode levar a melhores resultados clínicos e um tratamento mais eficiente da doença.¹⁷⁶

7.6 Cultura da secreção sinusal

A cultura da secreção sinusal no manejo da RSC pode auxiliar na identificação de patógenos bacterianos e fúngicos presentes nas secreções sinusais, permitindo um tratamento direcionado e potencialmente mais eficaz. A cultura também ajuda a diferenciar entre infecções bacterianas agudas e crônicas, além de fornecer informações importantes sobre a resistência antimicrobiana.^{177,178}

A coleta de secreções sinusais pode ser realizada através de diferentes métodos, cada um com suas indicações específicas:

a) **Aspirado de Seio Maxilar:** A punção do seio maxilar, realizada sob anestesia local através do meato

inferior ou fossa canina, tem sido tradicionalmente considerada o padrão-ouro para obtenção de amostras representativas das secreções sinusais. Embora seja um procedimento eficaz, está frequentemente associado a desconforto e raramente a riscos potenciais, como lesões orbitais e dentárias.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹

b) **Swab do Meato Médio Endoscopicamente Direcionado (SMM):** Os swabs do meato médio, guiados por endoscopia, oferecem uma alternativa menos invasiva para a coleta de amostras sinusais. Estudos demonstram uma alta concordância entre SMM e os aspirados de seio maxilar, tornando esta técnica uma prática comum na avaliação microbiológica de pacientes com rinossinusite.^{180,181}

c) **Lavagem Sinusal Direta:** A lavagem sinusal direta, realizada através de um cateter sinusal maxilar colocado endoscopicamente, pode melhorar o rendimento bacteriano e aumentar a recuperação de patógenos anaeróbios. Esta técnica pode ser facilitada por dispositivos de balão, que possuem cateteres embutidos para drenagem e irrigação antibiótica.¹⁸²

Aplicabilidade Clínica

A cultura da secreção sinusal é especialmente útil na identificação de patógenos específicos, sendo os mais comumente identificados *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* na população brasileira.¹⁸³ A identificação precisa desses patógenos permite a escolha de antibióticos adequados, melhorando a eficácia do tratamento e reduzindo a resistência antimicrobiana.¹⁷⁷

Desafios e Limitações

Embora a cultura da secreção sinusal seja uma ferramenta diagnóstica valiosa, existem desafios e limitações a serem considerados:

- **Contaminação Nasal:** Amostras obtidas por swabs nasais podem ser contaminadas pela flora nasal, resultando em culturas menos representativas. Isso pode ser minimizado através do uso de técnicas de coleta endoscópica direcionada.¹⁸⁰
- **Patógenos de Crescimento Lento:** Técnicas de cultura tradicionais podem não identificar patógenos de crescimento lento ou aqueles que requerem condições específicas de crescimento. Métodos moleculares avançados, como o sequenciamento de próxima geração, podem fornecer uma identificação mais abrangente dos micro-organismos presentes.¹⁸⁴

A ABR recomenda que a avaliação microbiológica possa ser realizada nos seguintes casos: rinossinusite grave, rinossinusite hospitalar, pacientes imunodeprimidos, complicação loco-regional, má resposta ao tratamento com antibiótico, ensaios clínicos e estudos epidemiológicos.

7.7 Avaliação Alergológica

Existem vários estudos avaliando a correlação entre alergia e rinossinusite crônica com (RSCcPN) ou sem pólipo nasal (RSCsPN), demonstrando resultados controversos.

Enquanto alguns apontam uma possível associação, outros não. Contudo, o nível de evidência científica sobre o tema é baixo.⁴

Estudos recentes sugerem que diferentes fenótipos/endótipos de RSCcPN possam ter ligações com a rinite alérgica (RA) como a doença atópica do compartimento central. Desta forma, a RA poderia ser considerada um fator modificador da doença nas RSCcPN.³ Contudo a avaliação de RA nos pacientes com RSCcPN é opcional,³ mas pode ser recomendada em casos especiais, notadamente os casos recidivantes ou de reintervenção cirúrgica.⁴

A sensibilização alérgica é mensurada através de métodos “in vivo” como o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (prick test), ou “in vitro” como a dosagem de IgE sérica específica ou pelo teste de ativação de basófilos. Em casos excepcionais, onde há suspeita de sensibilização ocupacional, o teste de provocação nasal ou conjuntival pode ser realizado.¹⁸⁵ Os testes “in vitro” têm a vantagem de não sofrerem interferência com o uso de medicamentos e não expõem o paciente a reações sistêmicas aos alérgenos.⁴

A citologia da secreção nasal é utilizada para avaliar a celularidade do muco nasal. As técnicas para sua obtenção variam entre o lavado nasal e o uso de escovado nasal. O material obtido pelo escovado nasal pode também ser utilizado em microscopia eletrônica para avaliar presença de discinesia ciliar primária.⁴

7.7.1 Exames Laboratoriais

Os exames de sangue são solicitados na avaliação de RSC para investigação de vasculites, imunodeficiências humorais e atualmente para detectar biomarcadores da reação tipo 2. Dentre eles temos a IgE total e os eosinófilos séricos.⁴

Os eosinófilos são células características da reação tipo 2 e seus níveis se correlacionam com os escore tomográficos

de Lund-Mackay e endoscópicos de Lund-Kennedy em pacientes com RSCcPN.⁴ São considerados como marcadores da reação tipo 2 quando seus níveis séricos ultrapassam 150 cels/mm³.¹⁸⁶

7.7.2 Teste de sensibilidade à aspirina (ácido acetilsalicílico)

Uma história evidente de múltiplas reações com sintomas respiratórios ocorrendo até 2 horas após a ingestão de um anti-inflamatório não esteroide (AINE) em um paciente com asma de início na idade adulta e RSCcPN recorrente pode ser suficiente para diagnosticar doença respiratória exacerbada por aspirina e/ou AINE (DREA). Nos casos de dúvida diagnóstica, é necessário um teste de provocação com aspirina ou com o medicamento implicado na reação para confirmar o diagnóstico. Por outro lado, é importante ressaltar que a ausência de um histórico de reações respiratórias a AINE em um paciente com asma e RSCcPN não exclui a presença de hipersensibilidade.^{187,188}

O teste de provocação oral (TPO) com aspirina/AINE é o padrão ouro para diagnosticar hipersensibilidade a AINE, uma vez que imita a exposição natural à droga. Apesar do advento de novas ferramentas diagnósticas, como o teste de ativação de basófilos (TAB), estes não devem substituir os testes de provocação e não são recomendados para o diagnóstico de rotina de DREA.^{187,189,190}

Outras vias, como intranasal e inalatória, são alternativas menos sensíveis, porém mais seguras e rápidas, especialmente para pacientes nos quais a provocação oral é contraindicada. As principais indicações e contraindicações para os testes de provocação com aspirina estão no **Quadro 7-1**.

Diferentes protocolos para teste de provocação para aspirina são recomendados.^{187,191,192} Estes procedimentos devem ser realizados em um ambiente clínico especializado,

Quadro 7-1. Indicações e contraindicações para realização de testes de provocação com aspirina em paciente com DREA.

Tipo de teste	Indicações
Oral	<ul style="list-style-type: none"> - Confirmação (ou exclusão) de hipersensibilidade a AINEs em pacientes com história duvidosa. - Verificação de resultados negativos em testes inalatórios ou intranasais - Avaliação da dose provocativa de aspirina antes da administração oral de dessensibilização
Intranasal	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de hipersensibilidade a AINEs em pacientes com contraindicações para testes orais ou inalatórios - Diagnóstico de DREA em pacientes com sintomas das vias aéreas superiores de hipersensibilidade aos AINEs
Tipos de teste	Contraindicações
Oral ou inalatória	<ul style="list-style-type: none"> - História de reações anafiláticas precipitadas por aspirina ou outros AINEs (alternativamente, o teste de provocação intranasal deve ser considerado) - Asma não controlada - VEF1 <70% do valor previsto - História de insuficiência renal crônica ou sangramento gastrointestinal - Infecção do trato respiratório ou exacerbação da asma dentro 4 semanas antes do teste - Gravidez - Tratamento atual com bloqueador dos receptores β.
Intranasal	<ul style="list-style-type: none"> - Doença da cavidade nasal que interfere na função nasal de desafio - Infecção do trato respiratório superior nas 4 semanas anteriores ao teste.

por especialistas em alergia e equipe de saúde treinados. Após a conclusão do teste, o paciente deverá permanecer na clínica por algumas horas a um dia, dependendo da avaliação clínica e da gravidade da reação.

7.8 Exames de Imagem

A tomografia computadorizada (TC) é fundamental na investigação da RSC. A radiografia simples não é recomendada pela maioria das diretrizes de prática clínica para este propósito. A utilidade da ressonância magnética (RM) no diagnóstico de RSC é restrita a certas situações, como preocupações envolvendo a base do crânio ou inflamação na região nasossinusal relacionada a tumores.

A imagem por TC oferece maior sensibilidade em comparação com a endoscopia nasal. Vale ressaltar que se trata de paciente com pelo menos 3 meses de história clínica e que realizará mais 3 meses de tratamento clínico no mínimo. Um erro diagnóstico nesta situação retardaria pelo menos em 6 meses o tratamento correto. No entanto, preocupações persistem em relação à exposição à radiação.

A ABR recomenda a realização de ao menos um exame tomográfico na investigação de pacientes com sintomas de RSC, preferencialmente fora de exacerbações agudas. A ABR recomenda que NÃO SEJAM realizadas TC em série para avaliação de resposta ao tratamento.

Recomenda-se avaliar a gravidade da RSC com tomografias usando vários sistemas de pontuação e estadiamento. Um sistema amplamente aceito é o sistema de Lund-Mackay, que avalia o grau de opacificação dos seios maxilares, etmoidais anteriores e posteriores, frontais e esfenoidais (0 = nenhum; 1 = parcial; 2 = completo), além de pontuar o bloqueio do complexo ostiomeatal (0 = desbloqueado ou 2 = bloqueado). Esse sistema gera uma pontuação máxima de 24 ou 12 por lado, auxiliando na avaliação e manejo abrangentes da RSC (Quadro 7-2).¹⁹³

Quadro 7-2. Escala de Lund-Mackay para avaliação tomográfica.¹⁹³

Seio	Pontuação Direita	Pontuação Esquerda
Maxilar	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Etmoidal Anterior	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Etmoidal Posterior	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Esfenoidal	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Frontal	0, 1 ou 2	0, 1 ou 2
Complexo Ostiomeatal	0 ou 2	0 ou 2
Total	0 a 12	0 a 12

7.9 Comorbidades

7.9.1 Rinite alérgica

A rinite alérgica (RA) é definida como uma resposta de hipersensibilidade do tipo I, mediada por IgE, desencadeada pela exposição a alérgenos e resultando em inflamação das mucosas nasais e sintomas típicos que incluem: rinorreia, congestão nasal, prurido e espirros.¹⁹⁴

As doenças das vias aéreas superiores apresentam um padrão variável de sintomas comuns, dificultando a diferenciação do diagnóstico epidemiológico da rinossinusite crônica (RSC), da RA e não alérgica com base apenas na sua apresentação clínica.⁴ Além disso, quando o diagnóstico é complementado com endoscopia nasal e tomografia computadorizada, nem todos os pacientes que se apresentam com sintomas que atendem aos critérios da RSC têm evidência de doença sinusal.¹⁹⁵

Apesar da falta de uma definição uniforme para RA em estudos epidemiológicos, diferentes autores demonstraram um maior risco de RSC em indivíduos com RA, asma e outras condições alérgicas.^{4,5,196,197} Obstrução nasal moderada ou mais grave, qualquer diminuição do olfato/paladar ou resultados positivos da endoscopia nasal em pacientes com um suposto diagnóstico de rinite alérgica devem levar a uma avaliação mais aprofundada para RSC, com o intuito de prevenir a demora no tratamento.^{196,198}

Estudos empregando diferentes metodologias têm demonstrado conexões entre citocinas inflamatórias Th2 e a ocorrência e o desenvolvimento de doenças nasais com a RA, RSCsPN e RSCcPN. A participação de interleucina (IL-4), IL-5, IL-13, IL-17, INF-g, TGF-B e metaloproteinases da matriz no desenvolvimento de PN e RSC foram documentadas.^{199,200}

A RA pode estar associada à RSC em diversos contextos clínicos. Embora seja caracterizada por uma inflamação persistente da cavidade nasossinusal, o tipo de inflamação na RSC varia de acordo com seus principais subtipos. A RSCcPN é geralmente associada à inflamação tipo 2, enquanto a RSCsPN apresenta menor predominância desse tipo de inflamação. Deste modo, a RA que tem como característica fisiopatológica principal a inflamação tipo 2 da mucosa nasal, é considerada um potencial fator no desenvolvimento da RSC.⁴

Até o presente momento não há estudos controlados que examinem o papel da RA no desenvolvimento de RSCsPN, nem que demonstrem que o tratamento de doenças alérgicas altera a progressão da RSCsPN, ou vice-versa.²⁰¹ Mesmo assim, embora essa correlação não esteja bem estabelecida, alguns autores indicam a realização de testes alérgicos cutâneos ou IgE específica para aeroalérgenos na RSCsPN, em função do benefício teórico de identificar e tratar as comorbidades alérgicas desses pacientes.¹⁹⁴

Neste contexto, um estudo recente demonstrou que a sensibilização a múltiplos alérgenos, como ácaros da poeira e polens, contribuíram para a gravidade de pacientes com RSC, em especial uma diminuição da função olfativa e piores escores radiológicos. Esses achados ressaltam a importância de considerar o padrão de sensibilização a alérgenos ao avaliar a gravidade da RSC e sua potencial progressão.²⁰²

A patogênese da RSCcPN está fortemente associada à inflamação do tipo 2, com elevados níveis de eosinófilos,

mastócitos e basófilos presentes no interior destas estruturas.⁴ A hipersensibilidade a ácaros, baratas e fungos tem sido associada à RSCcPN. No entanto, as evidências clínicas sobre a associação entre RA e RSCcPN continua controversa, com estudos a favor e contra este achado.

Em resumo, a associação entre RA e RSCsPN ou RSCcPN permanece obscura devido à falta de evidências científicas robustas e sobretudo pelas variações nas definições e classificações destas condições em estudos epidemiológicos.²⁰¹

Com a evolução da compreensão dos endótipos da RSC e seus padrões inflamatórios, se torna importante especificar a relação da RA com o subtipo Doença Alérgica do Compartimento Central (DACC). Outro quadro associado à presença de IgE é o da Rinossinusite Fúngica Alérgica.

7.9.2 Asma

A asma é uma doença heterogênea caracterizada por inflamação crônica das vias respiratórias, hiper-reatividade brônquica e obstrução variável ao fluxo aéreo. Os sintomas da asma incluem sibilância, dispneia, sensação de aperto no peito e tosse, que variam ao longo do tempo em frequência e intensidade. A prevalência de asma varia de 1 a 29% em diferentes populações.²⁰³

A relação entre asma e RSC tem sido amplamente estudada, sendo descrito um risco quatro vezes maior de RSC nos pacientes com asma.²⁰⁴ Estima-se que 22% a 45% dos pacientes diagnosticados com asma tenham RSC como comorbidade, enquanto na população geral a prevalência de RSC varia de 5 a 10%.^{4,205}

Nos pacientes com RSC a prevalência de asma varia de 4 a 44% em diferentes casuísticas.²⁰⁶⁻²¹² Tanto em pacientes pediátricos quanto adultos com RSC, as comorbidades mais comumente reportadas são alergia e asma.²¹¹ Além disso, a RSC está associada com maior gravidade da asma, especialmente em pacientes com RSCcPN.²¹³⁻²¹⁸ Independentemente da presença de pólipos, a RSC aumenta o risco de asma e a asma aumenta o risco de RSC, especialmente em homens jovens.²¹⁹

Diversos estudos mostraram que a RSC contribui para o desencadeamento de exacerbações de asma, e que os sintomas de asma podem ser melhor controlados após o tratamento médico ou cirúrgico da rinossinusite.²²⁰⁻²²²

Uma revisão sistemática recente mostrou que os pacientes com RSC e asma obtiveram uma melhora na qualidade de vida relacionada à doença quando tratados. Entretanto, pacientes com RSC e asma apresentaram uma resposta pior ao tratamento clínico da rinossinusite, indicando que a associação das duas doenças torna o manejo mais difícil.²¹³

Na avaliação do paciente diagnosticado com asma, especialmente aqueles com asma de difícil controle ou asma grave, devem ser investigadas condições de risco para exacerbações, incluindo RSC. Fatores relacionados à exposição ambiental, problemas psicossociais, biomarcadores inflamatórios e características relacionadas à gravidade da doença e ao tratamento medicamentoso também devem ser avaliados (**Quadro 7-3**).

A alta prevalência de RSC em pacientes com asma tem sido atribuída às semelhanças anatômicas e funcionais entre as vias aéreas superiores e inferiores, e à fisiopatogenia compartilhada de ambas as doenças.^{205,223}

Desde a introdução do conceito de “via aérea única” a correlação entre asma, RSC e RA tem sido estudada.²²⁴ Evidências de mecanismos imunopatológicos compartilhados por RSC e asma reforçaram esse conceito.²²⁵ Biópsias nasais de pacientes com RSC mostram dano epitelial e espessamento da membrana basal.²²⁶ Foi demonstrado ainda que testes de provocação nasal induzem inflamação brônquica e testes de provocação brônquica induzem inflamação nasal, indicando relação bidirecional entre as vias respiratórias superior e inferior.^{227,228}

Atualmente, são reconhecidos vários mecanismos (endótipos) e apresentações clínicas distintas (fenótipos) relacionados à asma. Os fenótipos são definidos por características demográficas, clínicas e/ou fisiopatológicas, sendo os mais comuns: asma alérgica, asma não alérgica, tosse variante asma, asma de início na idade adulta, asma com limitação persistente ao fluxo aéreo e asma com obesidade. Dentre esses, o fenótipo mais comum é a asma alérgica que geralmente tem início na infância e está associada com história pessoal ou familiar de doenças alérgicas.²⁰³

Os endótipos da asma são categorizados como T2-alto e T2-baixo com base na presença ou ausência de resposta inflamatória mediada por linfócitos Thelper 2.²⁰³ O endótipo T2 alto é caracterizado pela produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 e participação de células inatas do tipo 2 (ILC2).^{229,230} O epitélio e células dendríticas ao serem expostos a alérgenos, vírus, bactérias e irritantes produzem alarminas (IL-33, IL-25 e linfopoietina estromal tímica - TSLP) e outras citocinas que iniciam a cascata inflamatória. As interleucinas IL-4 e IL-13 regulam a troca de isotipos dos linfócitos B para a produção de IgE, enquanto IL-5 regula o recrutamento e ativação de eosinófilos, bem como estimula a sua produção pela medula óssea e retarda a apoptose.

Quadro 7-3 Fatores de risco relacionados a exacerbações da asma.

Comorbidades e outras condições médicas:
Rinossinusite crônica, obesidade, doença do refluxo gastroesofágico, alergia alimentar, gestação

Exposição:
Tabagismo, cigarros eletrônicos, exposição a alérgenos, poluição do ar

Problemas psicossociais:
Distúrbios psíquicos e socioeconômicos

Função pulmonar:
VEF₁ < 60%, FeNO alto

Histórico de exacerbação grave:
Intubação ou hospitalização em UTI, > 1 exacerbação grave no último ano

Uso excessivo de broncodilatador de curta duração:
≥ 3 frascos/ano

Uso inadequado de corticosteroide inalado:
Dose insuficiente, baixa adesão, técnica inalatória incorreta

VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo;
FeNO: fração exalada de óxido nítrico; UTI: unidade de terapia intensiva

A inflamação T2 é caracterizada geralmente por número elevado de eosinófilos, aumento da fração exalada de óxido nítrico (FeNO) e pode ser acompanhada por IgE elevada. Os eosinófilos ativados liberam proteína catiônica eosinofílica (ECP), proteína básica principal (MBP) e peroxidase eosinofílica.^{229,230} Esses mediadores e citocinas agredem as células epiteliais, induzem sua descamação, aumentam a produção de muco, causam edema e broncoconstrição. Além disso, contribuem para o remodelamento das vias respiratórias. São considerados biomarcadores de inflamação T2 os eosinófilos periféricos, os eosinófilos no escarro e a FeNO. No endotipo T2 baixo estão envolvidos os linfócitos Th17 com produção de IL-17, IL1B e IL-23 com aumento de neutrófilos nas vias respiratórias.^{203,230}

A compreensão crescente desses mecanismos relacionados à inflamação T2 coincide com o advento das

terapias alvo, que visam células e mediadores inflamatórios específicos, baseadas em biomarcadores que refletem o endotipo subjacente. Diversos alvos terapêuticos têm sido explorados, expandindo as opções de tratamento para asma grave e RSCcPN.

A asma e a RSC são doenças que frequentemente coexistem, especialmente em pacientes com asma grave. Esses pacientes apresentam exacerbações mais frequentes, pior controle dos sintomas e qualidade de vida comprometida. Identificar e tratar essas condições pode contribuir significativamente para um melhor manejo das doenças, redução dos custos e melhoria da qualidade de vida. As evidências disponíveis reforçam a importância de uma abordagem integrada e de cuidado multidisciplinar para pacientes com asma e RSC, enfatizando a necessidade de tratamento direcionado e personalizado.

8. Rinossinusite Crônica Sem Pólipos Nasais (RSCsPN)

8.1 Alterações Anatômicas e Iatrogênicas

8.1.1 Alterações Anatômicas

Os seios paranasais são cavidades aeradas no crânio anterior que se comunicam com a cavidade nasal através de pequenos óstios. No interior da maior parte dos seios paranasais, o batimento mucociliar ocorre de forma unidirecional para esses pequenos orifícios.²³¹⁻²³³ Fatores como deficiência no batimento ciliar, muco espesso, óstios estreitos, isolados ou em conjunto, podem favorecer as alterações histológicas irreversíveis da mucosa que caracterizam a RSC.²³¹⁻²³³ Além das causas inflamatórias/infecciosas, existe a hipótese de que alterações anatômicas possam favorecer a obstrução destes óstios. Ainda que sem evidência científica quanto à causalidade, há relatos de associação destas alterações com RSC e/ou RSAR em alguns pacientes. O reconhecimento e interpretação dessas alterações anatômicas tem relevante aplicação prática no cotidiano de otorrinolaringologistas já que podem ter influência na tomada de decisão para indicação de CENS.⁴

O complexo ostiomeatal (COM) é uma estreita área anatômica com grande importância para a drenagem dos seios frontal, maxilar e etmoidal.²³¹⁻²³³ Corresponde a unidade funcional que é composta pelos óstios dos seios maxilares, células etmoidais anteriores e seus óstios, infundíbulo etmoidal, hiato semilunar e meato médio.^{234,235} Alterações anatômicas que eventualmente podem limitar a patência de drenagem do COM:

- a) Concha média bolhosa: está associada à pneumatização da placa óssea da concha média. Apresentam uma grande variação de pneumatização sendo essa a causa de sua elevada prevalência. Podem causar obstrução do COM e também do fluxo aéreo nasal.
- b) Concha média (CM) paradoxal: São CM com curvatura paradoxal em relação à parede lateral do etmoide, podendo causar estreitamento do COM
- c) Desvio do septo nasal: Dependendo da localização, alguns desvios também podem estreitar a região do COM
- d) Célula de Haller: São células etmoidais que se desenvolvem para o teto do seio maxilar, adjacente e superiormente ao óstio do seio maxilar. Células muito pneumatizadas ou doentes podem levar à rinossinusite maxilar por obstrução da drenagem do seio.
- e) Variações do processo uncinado: O processo uncinado é uma estrutura óssea importante na parede nasal lateral. Juntamente com a bula etmoidal adjacente define o hiato semilunar que forma uma saída para um recesso, o infundíbulo etmoidal, que é direcionado

anteriormente e inferiormente. Os seios maxilares se abrem na face posterior do infundíbulo através do óstio. Em cirurgias endoscópicas dos seios paranasais, o primeiro procedimento para acessar o seio maxilar é a uncinectomia. Quando a margem livre do processo uncinado estiver aumentada ou deformada, pode comprimir o infundíbulo, produzindo comprometimento da ventilação sinusal. Notavelmente, o deslocamento lateral e a hipoplasia do processo uncinado têm sido associados a hipoplasia do seio maxilar.²³⁴⁻²³⁶

As alterações descritas acima foram sugeridas como fatores de risco potenciais para o desenvolvimento de RSC. Alguns autores postulam que as variações anatômicas dos seios paranasais podem contribuir para a obstrução ostial, porém, há vários estudos que demonstram que a prevalência das variações anatômicas não é mais comum em pacientes com rinossinusite ou polipose do que em uma população de controle. Juntos, não há qualquer evidência para uma correlação causal entre as variações anatômicas nasais em geral e a incidência de RSC.⁴

Alterações anatômicas que podem dificultar a drenagem do recesso do seio frontal:

- a) Variações anatômicas do Agger Nasi: É a célula mais anterior do seio etmoidal. Endoscopicamente pode ser descrita como elevação da parede lateral do nariz, anterior à inserção da porção vertical da concha média. Possuem variáveis graus de pneumatização e localização. Sendo assim, podem estreitar o recesso frontal posteriormente e/ou o ducto nasolacrimal lateralmente.
- b) Existem diversas células ao redor do recesso frontal que podem dificultar sua drenagem natural. Abaixo, seguem suas descrições e prevalências na população brasileira.²³⁷
 - Célula Agger Nasi (95,6%).
 - Célula Supra Agger (37,9%): células anteriores ao recesso frontal, acima do Agger Nasi, sem atingir o seio frontal.
 - Célula Supra Frontal Agger (37,4%): células anteriores ao recesso frontal, acima do Agger Nasi, atingindo o interior do seio frontal.
 - Célula Supra Bula (77,2%): células posteriores ao recesso frontal, acima da bula etmoidal, sem atingir o seio frontal.
 - Célula Supra Bula Frontal (30,1%): células posteriores ao recesso frontal, acima da bula etmoidal, atingindo o interior do seio frontal.
 - Célula Supraorbital Etmoidal (32,0%): células posteriores/laterais ao recesso frontal, atingindo a região superior da órbita e que normalmente engloba a artéria etmoidal anterior.
 - Célula Frontal Septal (33,5%): células medial ao recesso frontal, pneumatizando o septo interfrontal.

8.1.2 Iatrogênicas

- a) Recirculação: pode ocorrer quando a antróstomia maxilar não inclui o óstio principal do seio maxilar, possibilitando que a secreção drenada pelo óstio principal retorne ao seio maxilar pela antróstomia cirúrgica, por isso denominada recirculação.
- b) Sinéquia de Meato Médio: A formação de sinéquias entre a CM e parede lateral do nariz é a complicação cirúrgica mais comum²³⁸ com relatos de prevalência entre 4 e 35% podendo chegar até 43%.²³⁹ A instabilidade e lateralização da CM são os fatores mais significativos para cirurgias revisionais.^{238,239} Bolger (1999) 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.²⁴⁰ A sutura concha média-septo mostrou ser eficaz na prevenção da lateralização e permite melhor penetração sinusal da irrigação nasal.^{241,242}
- c) Formação de mucocelo: A mucocelo ocorre quando há obstrução total de um seio paranasal levando a acúmulo de secreção com aparecimento de reabsorção óssea em TC. A estenose cicatricial pós-operatória é o principal motivo de formação de mucocelos iatrogênicos. A localização da mucocelo mais comum é a frontoetmoidal. O tempo de diagnóstico de mucocelo após cirurgia prévia apresenta um intervalo médio de 6,25 anos, comparado a 10 anos após trauma nasossinusal externo. Séries de casos mostram que 25-35% dos pacientes com mucocelo foram submetidos a CENS no passado.²⁴³
- d) Procedimentos odontológicos: fístulas oroantrais por extrações dentárias; intrusões sinusais de corpos estranho (implantes dentários e outros procedimentos reconstrutivos relacionados aos mesmo)

Alterações Anatômicas

- Alterações histológicas irreversíveis da mucosa nasossinusal podem ocorrer devido a alterações do transporte mucociliar e óstios estreitos, levando a rinossinusite crônica.
- Concha média bolhosa ou paradoxal, desvio septal, células de Haller, alterações do processo uncinado podem limitar a drenagem do complexo ostiomeatal
- Variações anatômicas de células fronto etmoidais podem limitar a drenagem do seio frontal.
- Sinéquia do meato médio, estenoses cicatriciais resultando em mucocelos e a falha na comunicação do óstio de drenagem do seio maxilar podem resultar em rinossinusite.

A ABR recomenda que, nos pacientes com RSC e indicação de tratamento cirúrgico, as alterações anatômicas que comprometam as vias de drenagem nasossinusais ou dificultem a terapia tópica pós-operatória sejam corrigidas.

8.2 Sinusite Odontogênica

A sinusite odontogênica (SO) difere dos outros tipos de rinossinusite em relação à fisiopatogenia, embora apresente

quadro clínico semelhante.²⁴⁴ A causa, como o nome já diz, é uma alteração dentária que leva ao comprometimento da integridade da mucosa do seio maxilar (membrana Schneideriana). A anatomia do seio maxilar, no qual o assoalho tem estreita proximidade com as raízes dentárias, propicia a propagação de infecções e outras alterações oriundas da região dentária para o seio maxilar. A etiologia pode ser infecciosa (lesões periodontais ou periapicais), traumática (fraturas dentárias), tumoral ou iatrogênica (fístulas oroantrais por extrações dentárias e intrusões sinusais de corpos estranho).²⁴⁵ O aumento progressivo em sua incidência, ocasionado pela popularização no uso de implantes dentários e outros procedimentos reconstrutivos relacionados aos mesmos, tem um impacto importante em termos de saúde pública.^{245,246}

A incidência populacional não é clara, mas estudos sugerem que em torno de 15% das rinossinusites agudas tenham causa odontogênica.²⁴⁷ Dentre as sinusites maxilares crônicas, 25% são atribuídas à alteração odontogênica,²⁴⁸ podendo chegar a 45 a 72% de prevalência nas doenças unilaterais.^{249,250}

A falta de suspeição da causa odontogênica leva a falha de sucesso terapêutico, visto que a base do tratamento da SO é justamente a correção da causa dentária.

8.2.1 Diagnóstico

A combinação de sintomas e achados nasais e orais com exames de imagem nos ajudarão diferenciar a sinusite odontogênica da rinossinusite não odontogênica.²⁵¹ A SO compartilha a maioria dos sintomas com os demais tipos de RS, como congestão nasal e rinorreia. Entretanto, alguns sinais de alerta sugerem a possibilidade de SO (**Quadro 8-1**).²⁵²

A ausência de dor dentária não exclui o diagnóstico, visto que muitos pacientes podem não apresentar esta queixa.²⁵² Na anamnese, a história de extrações e tratamentos dentários prévios, mesmo que realizados há muito tempo, devem ser questionados.

O exame da cavidade oral deve ser realizado cuidadosamente, avaliando-se o estado dos dentes em geral, ausência de peças dentárias e alterações como cárie dentária, dor à percussão dentária, fístulas ou achados gengivais (hiperemia, edema, abscessos).

Na endoscopia nasal, a secreção purulenta em meato médio é um achado comum, geralmente acompanhada de edema e hiperemia de mucosa. Com a cronicidade do processo inflamatório, pode haver presença de degeneração polipoide. Zhang et al. demonstraram que,

Quadro 8-1. Sinais de alerta para sinusite odontogênica

Odor nasal fétido

Dor facial unilateral

Dor dentária ipsilateral

Dente em mau estado de conservação

Inflamação gengival

Manipulação dentária prévia

em 88,5% dos pacientes, há ausência de pólipos; em 8,2%, pólipos restritos ao meato médio e em 3,3% dos casos, pólipos que se estendem do meato médio para outras regiões.²⁵³

Na tomografia computadorizada, a opacificação do seio maxilar, principalmente se for unilateral, é sugestiva de SO.^{254,255} Em estágios iniciais, pode haver apenas espessamento do assoalho do seio (> 2mm) ou nível líquido.²⁵⁶ Além do terço inferior do seio maxilar, que é o ponto de origem da SO, todo o seio deve ser avaliado, visto que a patência do complexo ostiomeatal (COM) é uma informação valiosa na decisão terapêutica. Por exemplo, um paciente com doença periapical e sinusite maxilar isolada ipsilateral, com o COM pérvio, pode ser manejado inicialmente com antibioticoterapia e tratamento dentário, com grande chance de sucesso, já que a drenagem e ventilação do seio estão razoavelmente adequadas. Já outro paciente, com o mesmo achado dentário, porém com opacificação do seio e comprometimento importante do COM, tem menos chance de sucesso com o tratamento clínico e dentário isolados. É comum os pacientes serem referenciados por dentistas, com exames de imagem apenas odontológicos, sem imagens que possibilitem avaliação integral dos seios paranasais. Nestes casos, deve ser solicitada tomografia de seios paranasais.

A presença de corpos estranhos no interior do seio, bem como achados compatíveis com bola fúngica, também são altamente sugestivos de SO.

Muitas vezes as alterações dentárias, como a periodontite apical, não são diagnosticadas nos exames tomográficos.²⁵⁴ É aconselhável que pacientes com opacificação unilateral do seio maxilar sejam encaminhados para avaliação especializada (preferencialmente com endodontistas) de possíveis problemas dentários, mesmo nos casos em que não há anormalidades dentárias detectadas na tomografia computadorizada.²⁵² A TC *cone beam* apresenta maior sensibilidade que a TC convencional na identificação de lesões odontogênicas, sendo amplamente utilizada no diagnóstico de SO.²⁵⁷

8.2.2 Tratamento

Tendo em vista que a fisiopatogenia da doença difere dos demais tipos de rinossinusites, o tratamento também deve ser exclusivo, ou seja, focado na correção da origem da alteração e das possíveis lesões nasais secundárias. Desta forma, o tratamento dentário deve ser associado ao tratamento sinusal.

Os tratamentos otorrinolaringológicos, que podem ser cirúrgicos ou não cirúrgicos, têm o objetivo de promover a resolução da inflamação, corrigir a obstrução do óstio natural do seio maxilar e remover lesões irreversíveis.

8.2.3 Tratamento Clínico

A abordagem clínica nasossinusal deve ser iniciada com brevidade, na tentativa de melhora do processo infeccioso, concomitante ao tratamento dentário mais precoce possível, que geralmente envolve procedimentos invasivos (tratamento de canal, correções de periodontites, fechamento de fistulas etc.). O tratamento não cirúrgico inclui antibioticoterapia (**Quadro 8-2**), corticosteroides nasais e irrigação nasal para controle dos sintomas. Muitas

Quadro 8-2. Tratamento antimicrobiano para SO

Amoxicilina com ácido clavulânico.	Primeira opção.
Clindamicina isoladamente. Clindamicina + cefuroxima ou ceftriaxona. Metronidazol + cefuroxima ou amoxicilina com ácido clavulânico. Fluorquinolonas.	Outras opções em falhas terapêuticas ou alergia a penicilinas.

vezes o tratamento clínico, associado ao tratamento dentário, são suficientes para a recuperação completa do paciente.

Como a SO é uma doença com patogenia oral definida, existem peculiaridades que devem ser levadas em conta na escolha dos antibióticos. Geralmente há envolvimento polimicrobiano, predominantemente de bactérias anaeróbias da cavidade oral e do trato respiratório superior.²⁵⁸ As principais espécies encontradas são *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Peptostreptococcus*.²⁵⁹ Uma metanálise de Chang et al. demonstrou que *Fusobacterium* foi significativamente mais prevalente na sinusite maxilar odontogênica em comparação com a rinossinusite crônica, enquanto o *Staphylococcus aureus* foi mais prevalente na RSC. Já a prevalência de *Peptostreptococcus* e *Prevotella*, apesar de ter sido maior na SO, não foi estatisticamente significativa.²⁶⁰

O exame cultural da secreção, incluindo antibiograma, torna o tratamento mais individualizado e é uma prática interessante, frente à diversidade microbiana encontrada na SO. Se deve lançar mão desta sempre que necessário e disponível, principalmente nos casos de persistência dos achados infecciosos após tratamento empírico.

8.2.4 Tratamento cirúrgico

O objetivo do tratamento cirúrgico sinusal é restabelecer a drenagem e ventilação do seio, através da abertura do seio maxilar, remoção de lesões e inspeção do interior do seio, bem como abordagem de achados fora do maxilar, quando existentes. A antrostomia maxilar é a técnica escolhida na maioria dos casos, na qual o óstio natural do seio maxilar é alargado, mantendo assim a via de drenagem natural do seio maxilar.²⁶¹ O tamanho da abertura do maxilar depende da extensão da doença do paciente, bem como da necessidade de inspeção endoscópica do seio no pós-operatório. Existem outras técnicas, como meatotomia inferior e Caldwell-Luc que podem ser utilizadas em alguns casos, isoladas ou associadas a outras técnicas.

Não existem estudos suficientes para estabelecer diretrizes sobre a sequência ideal da cirurgia nasal e do tratamento dentário. Desta forma, devem ser levadas em conta as condições de cada paciente na decisão terapêutica. Pacientes sintomáticos, com achados endoscópicos e radiológicos persistentes após tratamento clínico devem ser submetidos à cirurgia endoscópica nasossinusal.²⁵¹ Nos casos de indicação cirúrgica dentária e nasal, a cirurgia combinada (simultânea) representa

uma abordagem simples, com alta chance de sucesso, baixa morbidade, baixa incidência de complicações e recuperação rápida, evitando uma série de múltiplos tratamentos conservadores (antibióticos) sem sucesso e permitindo reconstruções dentárias adequadas.²⁶²

Sinusite Odontogênica

- Alterações dentárias podem levar ao comprometimento da integridade da mucosa do seio maxilar (etiologia traumática, infecciosa, tumoral ou iatrogênica)
- Avaliar cuidadosamente a história clínica de tratamentos e queixas odontológicas, realizar inspeção da cavidade nasal. A hipótese diagnóstica é geralmente confirmada com tomografia de seios paranasais.
- Tratamento básico é a correção da causa dentária. Tratamento clínico deve ser realizado conjuntamente com o odontológico, levando-se em conta o envolvimento polimicrobiano.
- O tratamento cirúrgico sinusal visa restabelecer a drenagem e ventilação do seio, através de antrostomia maxilar com remoção de lesões

A ABR recomenda que seja investigada a origem dentária nos casos de sinusite crônica isolada (predominantemente maxilar), resistente aos tratamentos habituais. Nos casos de sinusite odontogênica, deve ser discutido com o odontologista o tratamento dentário concomitante. Na falha do tratamento clínico, deve ser realizada a drenagem cirúrgica do seio acometido.

8.3 RSC e Imunodeficiências

A relevância de imunodeficiências como fenótipos de RSC, principalmente nos casos de difícil resposta ao tratamento ou frequente retorno do quadro após tratamento, tem sido demonstrada em diversos estudos. Os defeitos mais frequentemente descritos são os que acometem a produção de anticorpos.²⁶³⁻²⁷⁰ Há descrição de que defeitos na produção de anticorpos possam ser encontrados em até 50% dos casos de RSC resistente ao tratamento.²⁷¹ No entanto, muitos estudos realizados não utilizaram os critérios diagnósticos aceitos internacionalmente, problema identificado particularmente quanto ao diagnóstico do defeito de anticorpos específicos (ou anticorpos contra antígenos polissacarídeos). O fato é que as imunodeficiências são mais comuns em pacientes com RSC do que na população geral, mas diante da heterogeneidade dos estudos disponíveis, não conhecemos sua real prevalência em pacientes com RSC, pediátricos ou adultos.²⁶⁸

Por outro lado, muitos estudos demonstram a elevada prevalência de RSC ou alterações crônicas de seios paranasais em exames de imagem em pacientes com imunodeficiências, principalmente (mas não exclusivamente) nas doenças que cursam com defeito na produção de anticorpos. RSC pode ser identificada em pacientes com defeitos combinados T e B, defeitos de fagócitos, do sistema do complemento e doenças com desregulação imune.^{92,271,272} A gravidade dos sintomas de

RSC, por outro lado, não parece ser afetada pela presença de um Erro Inato da Imunidade (EII), mas sim a resposta ao seu tratamento.²⁶⁸

As imunodeficiências primárias, atualmente conhecidas como EII, são um grupo heterogêneo de doenças genéticas cujo defeito primário está no sistema imune, acometendo número e/ou função de diferentes componentes. As manifestações mais frequentes são infecções repetidas e/ou graves, por germes comuns e/ou oportunistas. Além das infecções, por conta de uma desregulação imunológica, são também encontradas manifestações de: alergia, autoimunidade, inflamação, linfoproliferação e malignidade (**Quadro 8-3**).^{84,85,273}

Nas imunodeficiências chamadas secundárias existem alterações permanentes ou transitórias de componentes do sistema imune causadas por fatores extrínsecos, como por exemplo: alterações metabólicas (desnutrição, diabetes melito); agentes infecciosos (HIV); doenças malignas (tumores sólidos, linfoma); doenças com perda proteica (síndrome nefrótica, enteropatias); medicamentos (corticosteroide, imunossuppressores, rituximabe); outras doenças genéticas (síndrome de Down).⁸⁷

Os defeitos mais frequentes em todo o mundo são os defeitos predominantemente da produção de anticorpos ou defeitos humorais. Nesse grupo de doenças, a apresentação habitual são as infecções do trato respiratório causadas por germes comuns, encapsulados. Os anticorpos são responsáveis pela proteção das superfícies mucosas, incluindo as vias aéreas superiores e inferiores, atuando na defesa contra bactérias extracelulares. Portanto, indivíduos afetados por deficiências predominantemente de anticorpos costumam desenvolver episódios repetidos e/ou graves de otite média, rinossinusite e pneumonia. Esses pacientes também apresentam risco aumentado de infecções invasivas por bactérias encapsuladas, incluindo meningite e osteomielite, com ou sem sepse.⁸⁹

O defeito humoral mais comum é a deficiência seletiva de IgA, definido como IgA sérica < 7 mg/dL e valores normais

Quadro 8-3. Classificação das Imunodeficiências Primárias (Erros Inatos da Imunidade) segundo a *International Union of Immunological Societies (IUIS)*⁸⁵

Imunodeficiências combinadas que afetam a imunidade celular e humoral
Imunodeficiências combinadas associadas a características sindrômicas
Deficiências predominantemente de anticorpos
Doenças de desregulação imune
Defeitos de fagócitos (quantitativos ou funcionais)
Defeitos da imunidade inata
Doenças autoinflamatórias
Deficiências do sistema complemento
Insuficiência ou falha da medula óssea
Fenocópias dos Erros Inatos da Imunidade

das outras imunoglobulinas em pacientes com quatro anos ou mais. Em geral é oligossintomático em crianças e assintomático em adultos.⁹⁰

O defeito humoral sintomático mais comum é a imunodeficiência Comum Variável caracterizada por recorrência de infecções respiratórias superiores e inferiores, bronquiectasias, autoimunidade, doença granulomatosa e linfoproliferação, valores séricos baixos de IgG e IgA e/ou IgM, resposta vacinal inadequada, ausência de defeito celular significativo, em pacientes acima de quatro anos de idade.⁹¹ Um estudo identificou que rinossinusite estava presente em 63% desses pacientes.²⁷⁴ Angulo-Pérez et al. observaram uma prevalência de RSC em 52% dos pacientes com IDCV, sendo 58% de gravidade leve e 33% acometendo seios maxilares bilateralmente.²⁷⁵ Outro estudo identificou a presença de espessamento mucoso crônico em 91% dos pacientes.²⁷⁶

A deficiência de anticorpos específicos (DAE) é uma deficiência humoral caracterizada por níveis séricos normais de IgG, IgM e IgA e resposta inadequada a antígenos polissacarídeos. A DAE tem sido associada a rinite alérgica e a infecções recorrentes, incluindo otite média, rinossinusite e bronquite. Esse defeito tem sido descrito em muitos artigos como o mais comumente associado à RSC. No entanto, o critério diagnóstico utilizado em muitas dessas publicações não foi apropriado, desconsiderando o estado vacinal prévio dos pacientes investigados ou mesmo valorizando a ausência de resposta antes mesmo da aplicação da vacina não conjugada.⁹⁰

Outras deficiências predominantemente de anticorpos são bem mais raras. Dentre elas estão a agamaglobulinemia ligada ao X (valores muito baixos de todas as imunoglobulinas com contagem de linfócitos B < 2%) e a hiper-IgM (valores normais ou bastante aumentados de IgM com valores baixos das demais imunoglobulinas).⁹⁰

É relevante mencionar que é possível encontrar deficiência na produção de anticorpos em outros EII classificados em outros grupos. Estima-se que algum defeito na produção de anticorpos ocorra em 75% dos EII. Nesses casos, infecções respiratórias superiores e inferiores ocorrem com frequência.

Outro grupo de defeitos que cursa com infecções respiratórias repetidas são os defeitos do sistema do complemento. Nesses, é comum a associação com doenças autoimunes como o lúpus eritematoso sistêmico e meningite recorrente por meningococos.^{90,277}

Os EII que acometem outros componentes do sistema imune podem cursar com infecções respiratórias repetidas, em geral causadas por outros tipos de microrganismos. É o que ocorre em pacientes com doença granulomatosa crônica (defeitos fagocitários da digestão intracelular de microrganismos com maior suscetibilidade para *S. aureus*, bacilos Gram negativos e fungos) ou defeitos combinados de linfócitos T e B. Na síndrome de hiper IgE há suscetibilidade especialmente para *S. aureus* e *Aspergillus* spp. e é comum a presença de rinossinusite e otite média crônica.⁹² Nesses casos, a coleta de material para a identificação do agente infeccioso envolvido é fundamental.

Antes de realizar a abordagem cirúrgica da RSC resistente ao tratamento clínico, é interessante investigar defeitos imunológicos.²⁷¹ A investigação deve iniciar-se por cuidadosa história clínica: infecções associadas, número, localização, gravidade, necessidade de internação,

identificação de agente infeccioso; manifestações associadas, como autoimunidade, linfoproliferação, alergia, bronquiectasias; uso de medicamentos; história vacinal; história familiar. O exame físico completo pode identificar fenótipos característicos de alguns EII como telangiectasia oculocutânea, albinismo parcial, ausência de amígdalas palatinas, e ataxia do tipo cerebelar.^{93,266,277}

A investigação laboratorial dos defeitos na produção de anticorpos é feita com a dosagem sérica de imunoglobulinas (A, M, G e E), contagem de linfócitos B (CD19) e avaliação da resposta a vacinas (tétano, difteria, sarampo, rubéola, caxumba). Os valores de imunoglobulinas devem ser analisados de acordo com as referências por faixa etária. O diagnóstico do defeito de anticorpos específicos é feito por meio da comparação de níveis de IgG para sorotipos de pneumococos ausentes nas vacinas conjugadas, antes e após a aplicação da vacina pneumocócica 23 valente (não conjugada a proteína) e sempre deve considerar o estado vacinal prévio com vacinas antipneumocócicas do paciente.⁹⁴ A pesquisa de infecção pelo HIV é imprescindível, em qualquer faixa etária.⁹²

Valores baixos de subclasses de IgG, apesar de valorizados em algumas publicações, devem ser interpretados com cuidado, pois em muitos casos carecem de significado clínico, particularmente os baixos níveis de IgG4. A avaliação funcional por meio de resposta a vacinas é fundamental nesses casos.^{271,278}

A dosagem de IgA secretória não faz parte da investigação de EII uma vez que sua ausência carece de significado clínico.

Outros tipos de defeito imunológico devem ser pesquisados em caso de infecções por bactérias Gram negativas, fungos ou germes oportunistas. A investigação deve ser direcionada de acordo com o tipo de agente infeccioso suspeito ou identificado, assim como as manifestações não infecciosas associadas (vide item 2.2.3).²⁷⁷

O tratamento de eleição para os defeitos de anticorpos é a reposição de imunoglobulina, por via intravenosa ou subcutânea. Está indicada sempre que os valores de imunoglobulinas são muito baixos ou não há boa resposta a vacinas. Não há indicação de reposição na deficiência seletiva de IgA.

Antibióticos estão indicados nas infecções em atividade e na profilaxia de infecções recorrentes, principalmente nos defeitos para os quais não há indicação de terapia de reposição de imunoglobulina. Como profilaxia, são habitualmente utilizados sulfametoxazol - trimetoprima, azitromicina ou amoxicilina.²⁷¹

O tratamento cirúrgico da RSC não é contraindicado em pacientes com diagnóstico de alguma imunodeficiência e é possível que traga benefícios, principalmente se o tratamento da doença de base não é capaz de controlar o quadro.^{279,280}

O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para que se previnam a morbidade e a mortalidade relacionadas aos EII, assim como relacionadas às imunodeficiências secundárias (Quadro 8-4).

Quadro 8-4. Sinais de alerta para suspeita de EII

RSC pouco responsiva ao tratamento clínico e cirúrgico
Recorrência do quadro de RSC após resposta inicial ao tratamento instituído
História familiar de um EII ou consanguinidade
Presença de outras infecções repetidas
Infecções por germes incomuns/opportunistas
Infecções graves e/ou prolongadas que demandam internação para uso de antibioticoterapia venosa
Associação com bronquiectasias
Outras manifestações não infecciosas relacionadas aos EII: características sindrômicas, déficit de crescimento, autoimunidade

IMUNODEFICIÊNCIAS

- As imunodeficiências podem ser primárias, chamadas de erro inato da imunidade (EII), ou secundárias a doenças genéticas, infecciosas ou malignas
- A EII sintomática mais comum é a imunodeficiência comum variável, que cursa com infecções do trato respiratório recorrentes.
- O tratamento para defeitos humorais é a reposição da imunoglobulina, antibióticos para infecções em atividade e profilaxia.

A ABR recomenda que, nos casos de RSCspN resistentes ao tratamento, sejam investigadas possíveis imunodeficiências, através de anamnese direcionada aos sinais de alerta para suspeita de EII e investigação laboratorial apropriada.

8.4 Granulomatose com Poliangeíte (GPA)

A Granulomatose com Poliangeíte (GPA), anteriormente nomeada de Granulomatose de Wegener, é uma vasculite necrotizante que afeta predominantemente pequenos e médios vasos. Ela se caracteriza pela inflamação granulomatosa e necrose fibrinoide, e pela formação de granulomas necrotizantes. As manifestações clínicas mais comuns em otorrinolaringologia são a rinossinusite crônica, otite média, e inflamação do trato respiratório superior e inferior.²⁸¹⁻²⁸³

Sua incidência anual é estimada em torno de 10 a 20 casos por milhão de indivíduos, particularmente em populações da América do Norte e Europa Ocidental, a GPA é uma doença autoimune rara.²⁸⁴ A doença afeta predominantemente adultos de meia idade, com uma leve predominância em homens. Estudos indicam que a GPA é mais comum em indivíduos de origem europeia, com menor incidência em outras etnias. A distribuição geográfica da GPA mostra uma maior prevalência em países de clima temperado, possivelmente devido a fatores ambientais, genéticos e de acesso a cuidados médicos. No Brasil, dados específicos sobre a incidência e epidemiologia da GPA são

escassos. A falta de registros nacionais detalhados e a variabilidade nos métodos de diagnóstico podem contribuir para a subnotificação da doença no país.^{282,285}

Quanto às características fisiopatológicas, a GPA é caracterizada pela presença de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), tipicamente dirigidos contra a proteinase 3 (PR3), que desempenham um papel central na fisiopatogenia da doença. A ativação dos neutrófilos e a adesão ao endotélio vascular resultam em inflamação e dano tecidual, característicos da vasculite necrotizante observada nesta doença. Este processo é mediado pela interação dos ANCA com seus antígenos alvo, levando à formação de complexos imunes e deposição de imunocomplexos, que perpetuam a inflamação endotelial e a lesão vascular.^{282,286} Nos tecidos afetados, observa-se inflamação granulomatosa com formação de granulomas necrosantes, predominantemente nas vias respiratórias superiores e inferiores, bem como nos rins, o que leva à glomerulonefrite segmentar.²⁸⁷⁻²⁸⁹

As manifestações nasais e nos seios paranasais são comuns e recorrentes. Estima-se que de 70 a 100% dos pacientes exibem sintomas otorrinolaringológicos ao diagnóstico, tais como rinorreia crostosa, rinossinusite, otite média crônica e deformidades na cartilagem facial, incluindo nariz em sela, perfuração do septo nasal e palato.²⁸⁴ A apresentação inicial muitas vezes inclui obstrução nasal, rinorreia purulenta e hiposmia ou anosmia, sendo a obstrução nasal e a formação de crostas os sinais mais precoces da GPA.^{281,282} A inflamação crônica e destrutiva nas vias aéreas superiores pode resultar em complicações mais graves, como a formação de granulomas e tecido cicatricial que comprometem a estrutura e função nasal e dos seios paranasais.

Além das manifestações nasais e sinusais, a GPA pode afetar outras áreas do sistema otorrinolaringológico. A otite média crônica é relatada em até 22,5% dos casos, resultante de disfunção da tuba auditiva e lesões granulomatosas nas vias respiratórias superiores.^{281,284} Os pacientes também podem apresentar perda auditiva, que pode ser condutiva ou sensorineural, desenvolvendo-se ao longo de semanas ou de forma mais aguda. Outras complicações otorrinolaringológicas incluem paralisia do nervo facial, embora rara, esta pode ocorrer devido à vasculite dos vasos pequenos que suprem o nervo. Além disso, estenose subglótica, que resulta em sintomas como estridor e rouquidão, afeta aproximadamente 16% dos pacientes com GPA.^{281,286}

Além das manifestações otorrinolaringológicas, a GPA apresenta uma variedade de manifestações não otorrinolaringológicas que abrangem múltiplos sistemas do corpo. O envolvimento pulmonar ocorre em 50 a 90% dos pacientes, caracterizado por hemorragia alveolar e nódulos parenquimatosos.^{281,284} A inflamação renal é frequentemente observada, apresentando-se como glomerulonefrite necrotizante segmentar e focal, com proliferação extracapilar, impactando negativamente o prognóstico da doença.²⁸¹ O envolvimento do sistema nervoso periférico afeta cerca de um terço dos pacientes, manifestando-se principalmente como mononeurite múltipla ou neuropatia sensorio-motora.²⁸² O envolvimento cutâneo, como rash, além de sintomas sistêmicos como febre, perda de peso, astenia e artralguas são comuns. A GPA também pode causar neuropatias cranianas, principalmente dos nervos ópticos e olfatórios, além de afetar a motilidade ocular.^{290,291}

O diagnóstico da GPA é baseado em uma combinação de critérios clínicos, laboratoriais e de imagem, conforme o **Quadro 8-5**.

A presença dos autoanticorpos ANCA, especificamente C-ANCA e antiproteínase-3, é um achado comum e pode auxiliar significativamente no diagnóstico, com altas taxas de sensibilidade e especificidade. Testes de laboratório adicionais importantes incluem hemograma completo, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C-reativa (PCR) e urinálise, que podem indicar glomerulonefrite. Exames de imagem também desempenham um papel fundamental, com tomografia computadorizada (TC) e radiografias de tórax frequentemente revelando infiltrados fixos, cavitações nos pulmões e outras anormalidades características da doença. A histopatologia é crítica no diagnóstico, destacando-se por identificar vasculite necrotizante de pequenos e médios vasos, presença de granulomas e células gigantes multinucleadas.^{282,284}

Na rotina otorrinolaringológica, o diagnóstico envolve uma avaliação abrangente que inclui história clínica detalhada, exame físico completo da cabeça e pescoço, com particular atenção para sintomas nasais e sinusais.²⁸² A endoscopia nasal é frequentemente utilizada para inspecionar a cavidade nasal e identificar características típicas como crostas, úlceras, rinorreia sanguinolenta, defeitos septais ou perfurações e efusões na orelha média.²⁸⁴

Os exames de imagem são cruciais e normalmente incluem TC da cabeça e pescoço para avaliar o espessamento mucoso dos seios paranasais, destruição óssea ou outras anormalidades que podem sugerir GPA.^{281,282} A radiografia de tórax ou TC também são recomendadas para detectar lesões pulmonares características da doença, tais como nódulos cavitários.²⁸² Estudos adicionais podem ser necessários para descartar outras condições que mimetizam os sintomas da GPA, como a vasculite induzida por cocaína, que pode apresentar sintomas nasais semelhantes.²⁹² Por fim, a colaboração com reumatologistas e outros especialistas é essencial para confirmação diagnóstica e manejo terapêutico integrado.^{288,291}

O tratamento da GPA envolve abordagens específicas para a indução de remissão e manutenção a longo prazo, utilizando imunossupressores e corticosteroides. Na fase de indução, recomenda-se o uso de corticosteroides sistêmicos combinados com agentes imunossupressores como ciclofosfamida ou rituximabe.²⁸³ A ciclofosfamida é frequentemente administrada em doses pulsadas de 15 mg/kg a cada duas semanas, seguida de dosagens ajustadas conforme a resposta do paciente.²⁹⁰ Rituximabe, por sua vez, pode ser administrado em doses de 375 mg/m² semanalmente, por um total de quatro doses.²⁹¹ Pacientes com doença menos grave podem ser tratados com metotrexato como terapia de indução.²⁸²

Após a indução da remissão, a terapia de manutenção é essencial para evitar recaídas, normalmente combinando corticosteroides em baixas doses com azatioprina ou metotrexato.^{281,282} O tratamento de manutenção geralmente é continuado por pelo menos 24 meses e pode incluir profilaxia com sulfametoxazol + trimetoprima (SMX-TMP) para prevenir infecções por *Pneumocystis jirovecii*.^{281,282,293} Recentemente, estudos indicaram que o uso de rituximabe pode proporcionar benefícios superiores em comparação a azatioprina na manutenção da remissão, mostrando menor risco de recaídas.²⁸²

Quadro 8-5. Critérios diagnósticos da Granulomatose com Poliangeíte (GPA) pela American College of Rheumatology^{282,287}

Inflamação nasal ou oral
Achados anormais em radiografia de tórax
Sedimento urinário com micro-hematuria ou cilindros hemáticos
Inflamação granulomatosa em biópsia

O papel da cirurgia na GPA é limitado. A intervenção cirúrgica é geralmente reservada para situações onde intervenções clínicas não são suficientes, e deve ser realizada quando a doença está em remissão, devido à qualidade reduzida do tecido e capacidade de cicatrização durante a atividade da doença.^{282,287,294} As indicações cirúrgicas incluem correção de deformidades nasais externas para fins estéticos e funcionais. A estenose subglótica também pode necessitar de intervenção cirúrgica em casos graves e refratários, embora a evidência ainda seja limitada.^{282,283}

Outro cenário onde a cirurgia pode ser aplicada é no manejo de otite média crônica persistente, com a colocação de tubos de ventilação. Mas é importante ressaltar que, mesmo quando empregados métodos cirúrgicos, é comum a necessidade de múltiplos procedimentos para alcançar um controle sintomático satisfatório.²⁸⁶

A monitorização cuidadosa dos pacientes e a colaboração com uma equipe multidisciplinar são fundamentais para o manejo eficaz da GPA. Dependendo das manifestações orgânicas e da gravidade da doença, profissionais como reumatologistas, nefrologistas, pneumologistas, oftalmologistas e neurologistas podem ser envolvidos no cuidado do paciente.^{282,291}

GRANULOMATOSE COM POLIANGEITE (GPA)

- **A Granulomatose com Poliangeíte (GPA) é uma vasculite autoimune de pequenos e médios vasos, que cursa com granulomas necrotizantes em vias aéreas superiores, inferiores e rins.**
- **Quadro clínico: rinossinusite associada a secreção purulenta e formação de crostas, deformidades das cartilagens faciais e otite média crônica.**
- **O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, laboratoriais e de imagem.**
- **O tratamento é baseado em uso de corticoides sistêmicos e agentes imunossupressores na indução da remissão e após, a manutenção deve ser realizada por no mínimo 24 meses com corticoide em baixas doses, metotrexato e azatioprina.**
- **O papel da cirurgia é limitado e deve ser realizada no período de remissão.**

A ABR recomenda que, nos casos de RSCsPN com suspeita de GPA (secreção purulenta, formação de crostas, deformidades cartilaginosas e otite média crônica), deve ser realizada biópsia das lesões nasais e avaliação multidisciplinar reumatológica.

8.5 Discinesia Ciliar Primária

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença autossômica recessiva em que alterações da ultraestrutura das células ciliadas implicam em disfunções da motilidade ciliar.²⁹⁵ Em países europeus, a prevalência estimada é de 1 para 10.000-20.000 nascidos vivos,²⁹⁶ porém, se sabe que esse número está subestimado.²⁹⁷ No Brasil, não existem estudos quanto à prevalência da DCP.

Nessa doença, as variantes genéticas patogênicas irão determinar alterações nas proteínas presentes da ultraestrutura ciliar das células ciliadas, comprometendo, portanto, o batimento ciliar e suas funções: transporte mucociliar, fertilidade e embriogenia.^{297,298}

Nas vias aéreas superiores e inferiores, os cílios são responsáveis pelo transporte mucociliar, que desempenha função importante de defesa inata do organismo.^{299,300} A eficácia do transporte mucociliar está relacionada com a característica do muco, com a estrutura do cílio, e com a função: sincronidade e frequência do batimento ciliar.^{301,302} Assim, pacientes com DCP apresentarão RSC secundária, difusa do endótipo mecânico.⁴

Essas alterações do transporte mucociliar na mucosa nasossinusal vão cursar com acúmulo de muco e mudança na microbiota das vias aéreas, infecções, e alterações estruturais com consequente alteração funcional, o que leva a repercussões clínicas importantes.^{295,303}

Atualmente, aproximadamente 45 genes relacionados a DCP já foram identificados, porém muitos casos ainda não apresentam variantes genéticas conhecidas.³⁰⁴ Essa grande variedade genômica resulta em uma multiplicidade fenotípica significativa, o que leva a DCP a apresentar quadros clínicos e evolutivos bastante heterogêneos.^{298,304} Ou seja, para diagnosticar pacientes com discinesia ciliar é preciso pensar além da clássica síndrome de Kartagener, descrita em pacientes com bronquiectasias, *situs inversus totalis* e rinossinusite crônica. Existem inúmeros fenótipos de discinesia ciliar em que *situs inversus*, infertilidade, otite média crônica podem ou não estar presentes. Além disso, idealmente, o diagnóstico em crianças deve ser feito antes do aparecimento de alterações estruturais pulmonares como a bronquiectasia.^{295,297,300}

8.5.1 Quadro Clínico

A DCP é uma doença congênita que além da variabilidade fenotípica, apresenta variabilidade de sintomas conforme a evolução da doença. No período neonatal se pode suspeitar de DCP em pacientes com história familiar positiva. Além disso, defeitos de lateralidade como dextrocardia e *situs inversus*, alterações cardíacas congênitas e hidrocefalia podem estar presentes na ultrassonografia. No período neonatal, se pode observar desconforto respiratório neonatal em pacientes a termo, sem fatores de risco, com necessidade de oxigenoterapia prolongada e atelectasias. Os pacientes comumente apresentam rinorreia persistente e rinite crônica desde as primeiras semanas de vida.^{295,305,306} As crianças apresentam, além da rinite crônica, tosse produtiva crônica, otite média serosa ou aguda recorrente e consequentemente hipoacusia condutiva. Além disso, pacientes apresentam pneumonias de repetição e no período pré-escolar podem começar as bronquiectasias que estarão

presentes em 100% dos adultos. Além da bronquiectasia, a RSC pode ter início na infância e persistir na idade adulta, sendo mais comum a presença de pólipos em pacientes adolescentes e adultos. Na idade adulta, também já pode ser identificada infertilidade em ambos os sexos.^{295,305,306}

A RSC está presente em 70% dos pacientes adultos com DCP. Além disso, pacientes com DCP têm um menor volume dos seios maxilares, esfenoidais e frontais, devido à uma diminuição da pneumatização.³⁰⁷ O perfil inflamatório de citocinas nas RSC da DCP não foi adequadamente estudado, porém, o muco se assemelha ao da fibrose cística.³⁰⁸ RSCcPN é menos comum na DCP que na fibrose cística. Há evidências de que os pacientes colonizados por *P. aeruginosa* apresentam a mesma cepa em seios paranasais e pulmão, corroborando a hipótese de que a erradicação precoce da colonização dos seios paranasais poderia reduzir as infecções de vias aéreas inferiores.^{308,309}

Pacientes com DCP apresentam maior comprometimento olfatório em relação a pacientes com RSC primária, em especial naqueles com maiores defeitos de ultraestrutura ciliar. A principal hipótese para esse achado é de comprometimento da mobilidade ciliar e uma função reduzida dos cílios primários sensoriais.^{310,311}

8.5.2 Diagnóstico

O diagnóstico de discinesia ciliar é desafiador, por não existir um exame padrão ouro, pela variabilidade fenotípica e genotípica da doença e pelo custo e complexidade das ferramentas diagnósticas.^{295,296,300} No Brasil, poucos centros disponibilizam ferramentas necessárias para seu diagnóstico.³¹¹ Consensos europeus e americanos também diferem quanto ao algoritmo diagnóstico da DCP. Inicialmente, é necessário excluir fibrose cística nesses pacientes, por ser uma doença com sintomas semelhantes e maior prevalência. Assim, dosagem de sódio/cloro no suor ou avaliação genética do CFTR devem ser solicitados.³¹²

Após a suspeita clínica, alguns questionários estão validados como ferramentas de triagem de pacientes com DCP.^{313,314} O óxido nítrico nasal exalado é uma das ferramentas diagnósticas e em geral, está diminuído em pacientes com DCP. Entretanto, é de difícil realização em pacientes menores de 5 anos e pode apresentar falsos positivos e negativos.^{313 101} A vídeomicroscopia de alta velocidade avalia a função do batimento ciliar das células após biópsia de epitélio nasal ou pulmonar, porém, pode estar normal em alguns fenótipos da DCP. A microscopia eletrônica de transmissão analisa defeitos na ultraestrutura ciliar que são compatíveis com DCP, no entanto, cerca de 30% dos pacientes podem ter ultraestrutura ciliar normal e alteração da função do batimento ciliar.^{295,303,312} A avaliação das variantes genéticas patogênicas tem demonstrado um crescente valor, principalmente após o início das análises de exoma inteiro, não obstante, ainda o conhecimento de todas as variantes genéticas que cursam com DCP é limitado, e assim como as outras ferramentas diagnósticas, não deve ser usada isoladamente.²⁹⁸

8.5.3 Tratamento

Devido à dificuldade no diagnóstico da DCP, associada à raridade da doença, não existe nenhuma intervenção terapêutica baseada em evidências para essa doença.

Contudo, existem alguns consensos internacionais baseados na opinião de especialistas experientes.^{295,303}

A recomendação é de avaliação individual de cada paciente e tratamento específico, levando em consideração algumas peculiaridades da doença como a disfunção do transporte mucociliar e a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus* que podem ser sincrônicas em seios paranasais e pulmonar.^{309,315,316} Como essas peculiaridades são comuns entre a fibrose cística e a DCP, os tratamentos da DCP em geral, são baseados nas evidências relacionadas à fibrose cística.³⁰⁸

O tratamento clínico pode incluir corticosteroide intranasal e oral, principalmente em pacientes com RSCcPN e terapia prolongada com macrolídeos.³¹⁶ O uso de soluções salinas nasais iso e hipertônicas é recomendado para melhora do transporte nasal.^{316,317} A desoxirribonuclease humana recombinante (rhDNase), solução salina hipertônica ou manitol têm eficácia questionável na DCP. O uso de antibioticoterapia profilática não é indicado, porém, no caso de sintomas respiratórios e exacerbação de rinossinusite, o antibiótico deve ser iniciado, preferencialmente guiado por cultura, e por tempo prolongado.^{315,316,318}

Alanin et al. avaliaram a CENS associada a tratamento pós-operatório com antibióticos, lavagem nasal com solução salina e corticosteroides intranasais, em 16 pacientes com DCP.³¹⁷ Apesar do pequeno número de pacientes estudados, a CENS melhorou significativamente o SNOT-22, principalmente para pacientes com rinossinusite por *P. aeruginosa* ou colonização pulmonar intermitente, a CENS mostrou potencial benefício em relação a colonização pulmonar, à semelhança do que ocorre na FC.^{308,317} Contudo, não há estudos controlados que comparem cirurgia com tratamento clínico isolado. Assim, a recomendação do manejo cirúrgico deve ser feita levando-se em conta os sintomas do paciente, a falha no tratamento clínico, a colonização sinusal e pulmonar e a gravidade da doença.^{308,317,318}

DISCINESIA CILIAR PRIMÁRIA (DCP)

- A discinesia ciliar primária (DCP) é uma condição genética em que o batimento ciliar das células está comprometido de modo congênito.
- A DCP tem grande variabilidade na apresentação clínica podendo apresentar rinossinusite, rinite crônica, otite média crônica, bronquiectasias, infecções respiratórias de repetição, dextrocardia e *situs inversus* e alterações de fertilidade.
- O diagnóstico é feito em pacientes com história clínica sugestiva associada a mais de um exame complementar sugestivo (óxido nítrico, microscopia eletrônica, avaliação do batimento ciliar e variáveis genéticas).
- O tratamento inclui corticosteroides intranasais, lavagem nasal com solução salina, antibióticos e cirurgia nasossinusal.

A ABR recomenda que, nos casos de RSC com presença de bronquiectasias, infecções respiratórias de repetição, otite média crônica, dextrocardia, situs inversus e/ou alterações de fertilidade, a suspeita de DCP deve ser considerada.

8.6 Rinossinusite Crônica sem Pólipos Nasais NÃO-TIPO 2

Este item se refere a pacientes com RSCsPN nos quais não foram identificados os fenótipos descritos anteriormente neste documento. Para a 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 imunológicas (endótipos) de inflamação crônica do tecido que levam à apresentação clínica (fenótipo).^{4,319}

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 epigenética⁴ do sistema imune da mucosa desempenhe um papel fundamental na RSC, mas múltiplos genes provavelmente estejam envolvidos e, até o momento, muito poucos foram associados a um efeito de tamanho amplo. Os principais agentes ambientais também permanecem amplamente instáveis, mas a fumaça do cigarro, fungos, vírus, bactérias, poluentes e alérgenos estão envolvidos. O agente microbiano mais discutido é o *Staphylococcus aureus*, mas algumas evidências também implicam na disbiose da microbiota como um todo, não somente associada a um único agente patológico.^{4,320} Uma grande variedade de agentes exógenos é inalada pelo nariz e interage 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.

A RSC não eosinofílica (RSCne) ocorre em pacientes de meia idade, mais comum no sexo feminino e com obesidade relacionada, sem histórico relevante de corticoterapia. É mais rara a presença de hiposmia e mesmo quando presente, apresenta resposta menos satisfatória ao uso de corticosteroide oral. Da mesma forma, não é raro que o uso de corticosteroides orais, não reduza de forma significativa os sintomas globais.³¹⁹

Na endoscopia nasal pode ser vista mucosa edemaciada, porém, sem mucina eosinofílica. Contudo, é comum a presença de rinorreia espessa, por vezes, francamente purulenta. A TC mostra opacificação pansinusal, muitas vezes indistinguível dos pacientes com RSC eosinofílica (RSCe).³¹⁹ Histopatologicamente, a inflamação é mediada predominantemente por neutrófilos, de modo que a eosinofilia tecidual é desprezível, o que acarreta presença marcante de citocinas pró-inflamatórias não tipo 2 (IL-1β, 6, and 8). Os testes alérgicos são negativos e a IgE sérica, normal.³¹⁹

As opções terapêuticas incluem corticosteroides intranasais e irrigação nasal. O efeito adquirido com a melhor disponibilidade tópica dos corticosteroides é menor do que nos pacientes com RSCe. Alguns estudos

sugerem a utilização de macrolídeos em doses baixas, por longos períodos, pelo seu efeito modulador da atividade inflamatória dos neutrófilos, como uma adequada alternativa terapêutica.^{4,319,321} O uso de claritromicina 250 mg ao dia por 3 meses, com reavaliação da resposta após este período também é indicado com atenção para a importância do acompanhamento eletrocardiográfico pelo risco de prolongamento do intervalo QT.³¹⁹

Atualmente temos a opção de utilizar o xilitol a 5% na lavagem nasal em alto volume. O xilitol é um álcool de açúcar, com cinco carbonos, que possui efeito benéfico na mucosa nasossinusal, uma vez que pode reduzir sintomas nasais mesmo em pacientes sem cirurgia prévia.³²² Há indícios de que seu uso pode inibir a produção de biofilme, com ação no crescimento e adesão bacteriana. Estudos sugerem que o xilitol potencializa a recuperação da mucosa após procedimento cirúrgico, com melhora do batimento, do transporte mucociliar e remoção de crostas.³²³ Existem no mercado formulações contendo xilitol em spray ou sachê para lavagem em alto volume, sendo esta última mais recomendada para RSC, devido a penetração nas cavidades nasossinusais, especialmente após cirurgia. Pode ser utilizada a apresentação comercialmente vendida para uso culinário, sendo que a dose recomendada é xilitol a 5%, 12 gramas (equivalente a 3 sachês) diluídos em 240 mL de água filtrada ou fervida. Seu efeito tem sido observado

com melhores resultados nos casos de RSC sem pólipos nasais, todavia há necessidade de mais estudos para sua comprovação.

Os corticosteroides orais, em geral, não são recomendados para o tratamento da RSCsPN a menos que haja uma forte suspeita de que a doença envolva inflamação predominantemente tipo 2.

Pacientes que não respondem à terapia médica para RSCsPN, tem indicação para a CENS para aliviar a obstrução nasossinusal.

RSCsPN NÃO TIPO 2

Queixas frequentes: secreção nasal/dor facial

Asma menos frequente. Quando presente, habitualmente neutrofílica.

Endoscopia nasal: secreção purulenta, edema de mucosa

Exames laboratoriais: IgE normal, sem eosinofilia

Tratamento: antibióticos macrolídeos a longo prazo, lavagens nasais, xilitol tópico, corticosteroide intranasal. CENS.

9. Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais

9.1 Fibrose Cística

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva, que cursa com variantes patogênicas do gene CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), localizado no braço longo do cromossomo 7. A mutação na condutância transmembrana do CFTR leva a canais de cloreto defeituosos, resultando no aumento acentuado da viscosidade de secreções.³²⁴⁻³²⁶

A mutação mais comum desse gene é a deleção F508del, sendo observada em aproximadamente metade dos pacientes caucasianos no Brasil. Cerca de duas mil variantes estão descritas, entretanto, apenas 15% delas causam FC.³²⁷ O gene CFTR codifica uma proteína de mesmo nome, cuja função é canal de transporte de cloro nas células. A depender do tipo da variante genética, a proteína CFTR pode se apresentar ausente, deficiente ou disfuncional. Dependendo da classificação dessa alteração, pacientes podem apresentar fenótipos clínicos mais brandos ou mais graves.^{325,328} O genótipo também parece ter influência na gravidade da doença sinusal, e apesar de poucos estudos, há provável associação entre doença extrapulmonar grave, e maior prevalência de RSCcPN recorrente.³²⁹ A triagem neonatal inclui investigação para FC que se baseia nos níveis de tripsinogênio imunorreativo. Se o neonato apresentar duas dosagens positivas é feita confirmação com teste do suor. O teste do suor pode confirmar o diagnóstico, associado ou não a pesquisa das mutações genéticas relacionadas à fibrose cística e aos testes de função da proteína CFTR.^{330,331}

9.1.1 Quadro Clínico da Fibrose Cística

A proteína CFTR se situa na parte apical das células de vários órgãos e funciona como canal epitelial de cloro. Trata-se de uma doença multissistêmica podendo apresentar alterações estruturais e funcionais, sendo frequentes no pâncreas, fígado, músculos, ossos, trato urinário e reprodutor. No trato respiratório e digestório, porém, a disfunção dessa proteína tem as consequências mais graves, resultando em infecção respiratória crônica, insuficiência pancreática e desnutrição. Nas vias aéreas superiores e inferiores, a alteração no canal de cloro resulta em espessamento do muco e consequentemente comprometimento do transporte mucociliar, com colonização bacteriana e inflamação crônica. A própria colonização bacteriana, em especial por *Pseudomonas aeruginosa*, produz enzimas que prejudicam o batimento ciliar e causam ruptura ciliar, o que agrava ainda mais o comprometimento do transporte mucociliar.^{332,333}

No trato nasossinusal, a doença tem como sua principal manifestação a rinossinusite crônica, presente em mais de 90% dos casos. A obstrução mecânica causada pelo

comprometimento do transporte mucociliar leva ao bloqueio dos óstios de drenagem nasossinuais, e os pacientes apresentam comprometimento difuso dos seios paranasais, sendo os mais acometidos, os maxilares e etmoidais.³²⁵

Em cerca de dois terços dos pacientes com FC, pólipos nasais podem estar presentes, e diferente de outros fenótipos da rinossinusite crônica é comum a presença de pólipos em crianças e adolescentes. Assim, nos pacientes pediátricos com rinossinusite crônica com pólipos nasais, é recomendável pesquisar alterações de vias aéreas inferiores e pancreáticas e excluir FC.^{325,334}

As infecções bacterianas sinusais e a colonização por bactérias são alvo de grande atenção na literatura. Há algumas evidências de que bactérias com o mesmo genótipo colonizam os seios paranasais e se assemelham ao do escarro induzido.³³⁵

Apesar da quase totalidade dos pacientes com fibrose cística apresentarem alterações nasossinuais em exames de imagem, apenas 10 a 15% irão apresentar sintomas. Dessa maneira, esses exames devem ser interpretados com cautela, principalmente em relação à indicação cirúrgica. A sua solicitação deve levar em consideração também, a necessidade da realização de múltiplos exames de imagem durante a vida, evitando dessa maneira, exposição desnecessária à radiação. A despeito da falta de evidência científica robusta, de que o tratamento das vias aéreas superiores implique em melhora da evolução do quadro pulmonar, alguns autores acreditam que a diminuição da colonização e inflamação da via aérea superior poderia diminuir a reatividade brônquica, a carga inflamatória e a colonização da via aérea inferior.

Pacientes com FC podem apresentar achados típicos de rinossinusite crônica como secreção nasal espessa, edema em meato médio e pólipos nasais. Outros achados frequentes na FC são o abaulamento da parede medial dos seios maxilares, e o remodelamento das paredes ósseas conhecido como pseudomucocele na TC. As principais hipóteses para esses achados são: alterações do processo uncinado, osteíte da parede lateral ou pressão exercida pelo muco espesso, peculiar da FC, contra as paredes dos seios maxilares ou células etmoidais.^{326,332,336,337}

9.1.2 Tratamento da Fibrose Cística

O tratamento do paciente com FC deve levar em conta a sintomatologia do paciente, alterações e sintomas de vias aéreas superiores. A TC dos seios paranasais, apresentará alterações na maioria dos casos, não sendo um bom parâmetro de indicação de tratamento. O uso de antimicrobianos sistêmicos específicos em especial visando erradicar a *P. aeruginosa* ou *S. aureus* deve ser recomendado em conjunto com a abordagem das vias aéreas inferiores, sendo essencial para esses pacientes uma abordagem multidisciplinar.

A lavagem nasal com soluções salinas fisiológicas ou hipertônicas é comumente recomendada em pacientes com secreção nasal, apesar da falta de ensaios clínicos robustos comprovando a eficácia dessa intervenção. O corticoide tópico deve ser instituído em pacientes com rinite alérgica associada, porém o corticoide sistêmico deve ser evitado em pacientes com FC, devido à falta de comprovação de benefício para RSC.³³⁸

Atualmente existem medicamentos que atuam a nível molecular, corrigindo os defeitos da proteína CFTR, como o Ivacaftor, Lumacaftor (Orkambi), Tezacaftor (Symkevi ou Symdeko) ou Elexacaftor (associado a Tezacaftor como Trikafta).³³⁷ Essas medicações funcionam diretamente na doença, melhorando significativamente a qualidade e expectativa de vida dos pacientes com FC. Apesar de não haver estudos suficientes sobre a atuação dessas medicações em vias aéreas superiores, há uma expectativa promissora em relação aos pacientes com indicação para utilização dessas drogas.

A cirurgia endoscópica nasossinusal, deve ser indicada em pacientes com sintomas refratários ao tratamento clínico adequado, independentemente da faixa etária. A cirurgia é em geral bem tolerada, porém, devem ser levados em conta os riscos, principalmente em pacientes com função pulmonar deteriorada.

FIBROSE CÍSTICA

- A fibrose cística (FC) é uma doença que cursa com variantes patogênicas do gene CFTR, resultando em aumento da viscosidade das secreções em diversos tecidos do corpo.
- Comprometimento do transporte mucociliar nasossinusal, levando a colonização bacteriana e inflamação crônica, e rinossinusite crônica com polipose.
- O tratamento é feito com soluções salinas fisiológicas ou hipertônicas, antibióticos e medicamentos que atuam a nível molecular, corrigindo os defeitos da proteína CFTR.
- Não há consenso na indicação da cirurgia, podendo ser indicada em pacientes sintomáticos, mesmo após tratamento clínico adequado

9.2 Doença Atópica do Compartimento Central (DACC)

A Doença Atópica do Compartimento Central é uma variante das rinossinusites crônicas inflamação tipo 2, recentemente descrita, e está significativamente associada com alergia, mediada por IgE. Em 2014, White et al. pela primeira vez apresentaram alterações polipoides e edematosas em conchas médias em 25 pacientes com teste positivo para alérgenos inalantes. A etiologia proposta foi de que o aspecto da parte anterior das conchas médias, sendo expostas a alérgenos inalantes através do fluxo nasal, levavam a alterações edematosas e polipoides da região.^{337,339}

Brunner et al. (2017) também demonstraram a mesma alta associação de conchas médias isoladas em pacientes sensibilizados por alérgenos que aqueles com polipose

difusa.³⁴⁰ Del Gaudio et al. (2017) revelaram que outras estruturas centrais, como o septo póstero-superior e as conchas superiores também estão envolvidos nesta variante das rinossinusites crônicas.³⁴¹ Hamizan et al. (2018) descreveram que um padrão central de alteração mucosa é altamente associado à alergia.³⁴²

A doença atópica do compartimento central é um fenótipo da RSC descrita em pacientes muito alérgicos, com alterações inflamatórias (edema obstrutivo, mucosa polipoide e espessamento) afetando a porção central da cavidade nasossinusal, poupando as paredes laterais, como visto na endoscopia e em tomografia.³⁴³

9.2.1 Comparação com outras doenças alérgicas respiratórias

A DACC é um processo inflamatório nasal que resulta da alergia a inalantes. Ela nos proporciona uma ligação definitiva entre a RSCcPN e alergia.³⁴⁴

Pacientes com DACC tem maior prevalência de atopia, e maior média de IgE sérica que outros subtipos de RSC.³⁴⁵ Em comparação com a rinossinusite crônica eosinofílica, os pacientes com DACC são mais jovens, sendo que a quantidade de eosinófilos circulantes e eotaxina é menor.³⁴⁶ Em relação às citocinas tipo 2, como IL-5 e IL-13, a DACC tem menores taxas que a DREA e a RSFA, e menor quantidade de eosinófilos teciduais.³⁴⁷

Pacientes com DACC tem alta incidência de alergia e baixa incidência de asma, similar a RSFA, e mais baixa que outros tipos de RSCcPN. Marcus et al. mostraram incidência de rinite alérgica 100% em pacientes com RSFA, 97,6% na DACC, 82,6% na DREA, e 56,1% na RSCcPN. A incidência de asma foi de 17,1% na DACC, 19% na RSFA, e 30,8% na RSCcPN e 100% na DREA.^{348,136}

9.2.2 Endoscopia nasal na Doença Atópica do Compartimento Central

As alterações endoscópicas mais comuns características da DACC são edema ou mucosa polipoide das conchas médias, conchas superiores e/ou septo póstero-superior. Segundo Lau et al. (2024), a endoscopia é um melhor preditor da alergia a inalantes que a tomografia nos pacientes com RSC e DACC. Os achados na endoscopia nasal devem indicar ao otorrinolaringologista a procura da correlação entre a história clínica de rinite alérgica do paciente e a DACC estando indicado a confirmação do diagnóstico com testes alérgicos.³⁴⁵

9.2.3 Tomografia Computadorizada dos seios paranasais na Doença Atópica do Compartimento Central

Em pacientes alérgicos, segundo estudo de Brook de 2017 com 216 pacientes, os pacientes com teste *in vitro* específico para alérgenos não tiveram maiores sinais radiográficos de inflamação sinusal.³⁴⁸ Em outro estudo em paciente alérgicos, um grupo de pacientes com rinite alérgica e asma, 58% tiveram anormalidades na tomografia computadorizada de seios paranasais, versus 74% nos pacientes somente asmáticos, 67% somente rinite, e 20% no grupo controle. Um padrão central radiológico de doença mucosa pode ser associado a sensibilização a alérgenos

inalantes. Este grupo pode representar o subgrupo de pacientes com doença atópica do compartimento central.³⁴² A prevalência de alergia na rinossinusite crônica pode variar de acordo com o fenótipo, sendo que a doença atópica do compartimento central e a rinossinusite fúngica alérgica são as que têm uma forte associação.⁴

9.2.4 Tratamento clínico

Como sabemos, existem vários endótipos que fazem o fenótipo dos pólipos nasais, e a prevalência de asma e alergia varia amplamente entre esses endótipos. A evidência é limitada sobre como o tratamento da alergia afeta o manejo dos diferentes subtipos de pólipos nasais. Por outro lado, o tratamento que considera a via aérea superior e inferior leva a um melhor desfecho nesses pacientes.³⁴³

O tratamento inclui o uso de corticosteroides tópicos intranasais, lavagens nasais com solução salina, e cirurgia endoscópica funcional. Nos pacientes com rinite alérgica, usar corticosteroides tópicos intranasais e anti-histamínicos tópicos ou orais; e nos pacientes com asma, corticosteroides inalatórios associados a broncodilatadores.^{349,139}

Sendo uma doença alérgica com sensibilização a agentes inalantes, a opção da imunoterapia alérgeno-específica está também listada como opção para tratamento, mas, mais estudos ainda são necessários.³⁴⁴

Quando os sintomas não são controlados com os tratamentos usuais e cirurgia adequada, a terapia biológica pode ser opção para esses pacientes, especialmente o omalizumabe.³⁴⁹

9.2.5 Tratamento cirúrgico

Ainda não é claro o motivo de pacientes com rinite alérgica desenvolverem a DACC, mas sabemos que pacientes com DACC isolada respondem bem à cirurgia endonasal conservadora nas áreas envolvidas, com menor incidência de recidiva dos pólipos e cirurgia de revisão que os outros subtipos de RSCcPN.³⁴⁴

DOENÇA ATÓPICA DO COMPARTIMENTO CENTRAL (DACC)

- A doença atópica do compartimento central (DACC) é uma condição em que alterações inflamatórias como edema e pólipos acometem a porção central da cavidade nasossinusal, em indivíduos alérgicos.
- Ocorre em pacientes jovens, com maior prevalência de atopia, IgE sérico aumentado e eosinofilia.
- A endoscopia nasal e TC de seios paranasais evidenciam o padrão central de inflamação em conchas médias, superiores, células etmoidais e septo pósterio-superior.
- O tratamento clínico inclui corticoides tópicos intranasais, lavagem com solução salina, imunoterapia alérgeno-específica.
- Esse fenótipo apresenta boa resposta ao tratamento cirúrgico.

AABR recomenda que, nos casos de DACC, o tratamento clínico inclua o controle da alergia e, nos casos refratários, o tratamento cirúrgico deve ser considerado.

9.3 Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina ou Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINEs): DREA

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina e Anti-inflamatórios não esteroidais (DREA) ou, em inglês, AERD (*Aspirin Exacerbated Respiratory Disease*) ou ainda N-ERD (*Nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) - Exacerbated Respiratory Disease*), é uma síndrome, hoje definida como uma tríade clássica: asma em geral moderada a grave, rinossinusite crônica com pólipos nasais e hipersensibilidade à aspirina e outros AINEs inibidores da COX-1, em que predomina uma resposta imune do tipo 2, com marcante eosinofilia tecidual e no sangue periférico.¹⁸⁷

A prevalência da DREA é desconhecida. Nos pacientes com asma, 5,5 a 12,4% têm DREA, sendo 21% diagnosticados apenas após teste de provocação oral; nos pacientes com RSCcPN, cerca de 10 a 20% têm DREA.^{176,187,192}

Segundo as principais diretrizes, DREA é um dos fenótipos de pior prognóstico da RSCcPN, na qual o paciente demanda tratamento com múltiplos cursos de corticosteroide oral, várias cirurgias, muitas vezes sem o sucesso esperado. Habitualmente ocorrem altas taxas de recidiva, havendo muita dificuldade no controle dos sintomas. O impacto negativo na qualidade de vida desses pacientes é muito significativo e consequentemente traz muitos prejuízos financeiros.³⁵⁰

9.3.1 Diagnóstico Clínico da DREA

Os pacientes com DREA costumam apresentar os primeiros sintomas na vida adulta, geralmente após os 30 anos de idade. Relatam vários episódios de infecções agudas dos seios paranasais, e piora dos sintomas provocados por álcool ou alimentos. As principais queixas costumam ser obstrução ou congestão nasal, secreção nasal (anterior e/ou posterior), cacosmia, tosse crônica, pressão ou dor na região da face, perda do olfato progressiva. Os pacientes respondem muito bem ao corticoide oral, mesmo que por pouco tempo.^{192,350} Todo paciente portador de RSCcPN, inflamação tipo 2, deve ser indagado sobre asma e hipersensibilidade à aspirina e outros AINEs inibidores da COX-1.¹⁸⁷

A asma, também de aparecimento tardio, em geral moderada a grave, pode surgir antes, durante ou mesmo depois das queixas nasais. Esses pacientes têm alta prevalência de atopia. O risco de asma não controlada em pacientes com DREA dobra. Asma grave ou exacerbações de asma aumentam em 60%; visitas ao pronto socorro aumentam em 80% e hospitalização por asma em 40%.¹⁴³ É sempre muito importante ao fazer a anamnese perguntar ao paciente se tem ou já teve alguma crise de asma ou algum tipo de reação ao tomar aspirina ou AINEs. Também é relevante investigar se o paciente tem na sua história clínica queixas sugestivas ou diagnóstico confirmado de rinite alérgica, dermatite atópica ou esofagite eosinofílica.^{186,187}

O ideal é que esses pacientes sempre sejam avaliados por uma equipe multidisciplinar para evitar retardo no diagnóstico e tratamento corretos. Cabe ao otorrino se preocupar com o diagnóstico da RSCcPN. Os sintomas

podem ser avaliados com escala visual analógica, mostrando a percepção do paciente em relação à gravidade do total dos sintomas ou de cada um, onde pontuação acima ou igual a 5 pode significar gravidade e doença não controlada. Um sintoma extremamente importante nos pacientes com DREA é a perda do olfato progressiva, que geralmente apresenta melhora não sustentada com o uso do corticoide oral. Fundamental é fazer o teste psicofísico do olfato para que o paciente entenda que essa perda pode ser mais grave do que ele percebe. Vale ressaltar que a anosmia é um dos critérios estabelecidos pelo principais *guidelines* para indicação do tratamento com biológicos.^{4,186,350}

A sequência ideal é fazer o teste do olfato e o questionário SNOT-22, onde o paciente tem que responder uma série de 22 questões sobre sintomas, qualidade do sono, alterações no humor, descrevendo se existe o problema, se ele é muito leve, moderado, grave ou muito grave, pontuando de 0 a 110. O resultado mostra claramente quanto a doença está interferindo na qualidade de vida do paciente.^{156,186} Em seguida, está indicada a nasofibrosopia que revela a presença de edema, secreção e pólipos nasais. Podemos, portanto, avaliar a escala de pólipos nasais (EPN) que tem sido muito utilizada ou ainda pela nasofibrosopia avaliar o escore de Lund & Kennedy.¹⁶⁷ Ele é mais completo porque avalia edema da mucosa nasal, presença de secreção e de pólipos. Esses escores são importantes para avaliação da gravidade e falta de controle da doença, assim como ajuda na indicação dos diferentes tratamentos.

Durante a realização da nasofibrosopia, a biópsia do pólipo nasal pode ser feita, caso o paciente não esteja há pelo menos 30 dias sob uso de corticosteroide oral, tópico ou inalatório. Deve ser feita sempre com pinça fenestrada para não esmagar a amostra e encaminhada ao patologista explicando a necessidade da contagem do número de eosinófilos por campo de grande aumento, obtendo-se a média de pelo menos três campos de grande aumento. Quando estiver acima de 10 por campo de grande aumento já significa eosinofilia tecidual, caracterizando doença com resposta imune do tipo 2.⁴

Para a confirmação da doença e avaliação da extensão nos seios paranasais, a tomografia computadorizada sem contraste deve ser realizada nos pacientes sem exacerbação aguda, nos cortes axiais, coronais e sagitais. O método mais utilizado para esse estudo é a escala de Lund & Mackay.³⁵¹

O cuidado multidisciplinar é fundamental para o manejo de pacientes com DREA. O Alergista e Imunologista ou ainda o pneumologista podem ajudar no diagnóstico correto da asma. Os pacientes apresentam crises de chiado no peito ou sibilância, que podem ser confirmadas por espirometria, demonstrando obstrução brônquica reversível com broncodilatadores, além de investigar a presença de sensibilização alérgica, particularmente aos alérgenos inalantes como ácaros da poeira domiciliar, alérgenos de animais como gato e cachorro, baratas, polens e fungos. Esta investigação é feita por testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (testes de puntura ou mais raramente testes intradérmicos) e/ou dosagem de IgE específica para os alérgenos inalantes mais comuns em uma determinada área. Valores iguais ou maiores que 3,5 kU/L no sistema ImmunoCAP são considerados altos. A dosagem da IgE total também dá informações úteis em

definir mecanismo IgE-mediado como parte da patogênese da doença, e valores iguais ou maiores que 100 UI/mL são considerados elevados. Por fim, a eosinofilia em sangue periférico obtida pelo hemograma pode informar também sobre uma resposta imune do tipo 2.^{5,142} Contagem absoluta de eosinófilos acima de 300/mm³ é considerada eosinofilia periférica, mas alguns consensos consideram o valor de 150/mm³ como elevado em pacientes com asma grave. Outros biomarcadores têm sido estudados, incluindo a dosagem de periostina sérica, IgE específica para enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*, e dosagem de citocinas, mas ainda não estão incorporados à prática clínica.^{186,350}

O alergista e imunologista ou o pneumologista podem auxiliar no diagnóstico e tratamento da asma com história clínica, exame físico, e prova de função pulmonar (espirometria) com medida de parâmetros pré e pós-broncodilatador.³⁵¹ Quando disponível, a quantificação da fração do óxido nítrico no ar exalado (FeNO) é também um marcador útil de inflamação do tipo 2 nas vias aéreas. Este parâmetro aumenta principalmente na dependência de IL-13.^{352,353} No acompanhamento da asma são usadas ferramentas objetivas como o Teste de Controle da Asma (*Asthma Control Test - ACT*), e o AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) ou mini-AQLQ para avaliar a qualidade de vida dos pacientes, bem como medidas periódicas do Pico de Fluxo Expiratório (*Peak Flow*).^{186,352,353} A asma é um componente muito importante da DREA, e é fundamental que seja diagnosticada e tratada de forma apropriada por especialistas. Segundo os estudos de Sella et al. (2019)³⁵⁴ e Gill et al. (2021),³⁵⁵ a asma foi o único fator relacionado a pior prognóstico após tratamento clínico, levando a cirurgias revisionais, com um impacto negativo muito maior nos pacientes com RSCcPN do que nos pacientes com RSCsPN.

9.3.2 Tratamento clínico apropriado da DREA

O tratamento da DREA deve ser personalizado e multidisciplinar, abordando os diversos componentes da doença: controle da asma, manejo da RSCcPN, dessensibilização à aspirina quando indicada, e terapia com biológicos. O objetivo é melhorar a qualidade de vida do paciente, reduzir os sintomas, prevenir exacerbações e limitar a necessidade de cirurgias futuras.

9.3.3 Tratamento cirúrgico da DREA

A DREA representa um fenótipo grave de RSCcPN, com inflamação nasossinusal aumentada, asma grave, anosmia e pior qualidade de vida relacionada à saúde em comparação com a RSC sem DREA. Estratégias de tratamento convencionais frequentemente falham em controlar essa forma recalcitrante de inflamação das vias aéreas, com 37% dos pacientes necessitando de cirurgia endoscópica de seios paranasais de revisão dentro de cinco anos após o primeiro procedimento.³⁵⁶ O tratamento cirúrgico da RSCcPN quando associada à DREA representa um desafio significativo, devido à sua natureza recalcitrante, com alto índice de recorrência em razão da inflamação crônica persistente, e exige uma cirurgia ampla e completa como é discutido na seção correspondente.

9.3.4 Tratamento da Asma na DREA

O tratamento da asma é feito de acordo com as recomendações da GINA - *Global Initiative for Asthma* (ginasthma.org), atualizadas a cada ano por experts em asma.²⁰³

9.3.5 Terapia a longo prazo com aspirina após dessensibilização na DREA

O tratamento com aspirina após dessensibilização tem por objetivo induzir tolerância aos AINES em pacientes com DREA.³⁵⁷ Trata-se de procedimento especializado, que consiste na administração gradual e controlada de doses crescentes de aspirina até que se atinja a dose terapêutica. Diferentes protocolos podem ser implementados, mas sempre em ambiente hospitalar e sob a supervisão de profissionais experientes e familiarizados com a técnica, pois existe o risco de ocorrerem reações de hipersensibilidade.⁴

O tratamento diminui de forma significativa o tamanho dos pólipos nasais, além de reduzir as exacerbações de asma e melhorar a função pulmonar em pacientes com DREA e asma coexistentes. É uma terapia de baixo custo e com efeito significativo na qualidade de vida do paciente.³⁵⁸⁻³⁶⁰

O Painel EUFOREA recomenda considerar o tratamento com aspirina após dessensibilização em pacientes com polipose nasal bilateral, que apresentem asma como comorbidade e história de intolerância à aspirina/AINES, especialmente se houver a necessidade de uso de AINES para o tratamento de condições inflamatórias crônicas.³⁶¹

A dessensibilização com aspirina, seguida pelo tratamento contínuo nas doses de 325 a 650 mg de aspirina duas vezes ao dia, é considerada o padrão de tratamento para pacientes com DREA após polipectomia (3 a 4 semanas antes). A aspirina pode ser descontinuada por até 48 horas sem que ocorra a perda da dessensibilização.³⁶²

Estudos mostram que a dessensibilização reduz a necessidade de intervenções cirúrgicas de três para nove anos, apesar de potenciais complicações gástricas e hemorrágicas em alguns pacientes.^{363,364} O procedimento está contra-indicado em pacientes com asma não controlada, grávidas, histórico de esofagite eosinofílica, úlceras pépticas, coagulopatias ou desordens hemorrágicas.³⁶⁵

Embora os benefícios clínicos da dessensibilização à aspirina sejam evidentes, os mecanismos subjacentes ainda não são completamente elucidados. A dose necessária para melhorar a inflamação brônquica é geralmente maior do que a necessária para iniciar uma reação respiratória ou manter a dessensibilização. Observa-se que pacientes com DREA têm níveis elevados de leucotrienos, medidos pelo LTE₄ urinário, que diminuem após a dessensibilização. Outros achados incluem a redução da expressão do receptor 1 de cisteinil LT (cysLT1) nas células da submucosa nasal e a inibição da produção de IL-4 nas células T.³⁶⁶

9.3.6 Tratamento com biológicos na DREA

O tratamento da RSCcPN e DREA com biológicos marca uma evolução significativa na abordagem terapêutica para estas condições, direcionando-se à modulação específica das vias inflamatórias da inflamação tipo 2.

DOENÇA RESPIRATÓRIA EXACERBADA PELA ASPIRINA OU ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIAIS (AINES): DREA

- Síndrome caracterizada pela tríade: asma de início tardio, rinossinusite crônica com pólipos nasais e hipersensibilidade a inibidores da COX-1 (aspirina e AINES).
- Predomínio da resposta tipo 2 com aumento dos eosinófilos teciduais e séricos.
- Esse fenótipo da RSC está associado a polipose extensa, hiposmia grave e pior prognóstico de recorrência.
- O tratamento deve ser personalizado e multidisciplinar. Baseia-se no controle da asma, manejo da RSCcPN, dessensibilização à aspirina e terapia com biológicos
- No tratamento cirúrgico, cirurgia ampla e completa devido às altas taxas de recidiva da doença.

A ABR recomenda que todo paciente portador de RSCcPN seja investigado para intolerância a AINE e presença de asma.

9.4 Granulomatose Eosinofílica com Poliangeíte (GEPA)

A granulomatose eosinofílica com poliangeíte (GEPA) é uma vasculite necrosante que afeta vasos sanguíneos de pequeno e médio porte. A GEPA é caracterizada histopatologicamente por uma extensa infiltração de eosinófilos, causando danos aos órgãos devido à inflamação e isquemia do tecido. Essa condição foi relatada pela primeira vez por Churg e Strauss em 1951,³⁶⁷ atualmente é reconhecida como uma vasculite associada ao anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA).³⁶⁸ A incidência varia entre 0,5 a 4,2 casos por milhão de pessoas por ano, e sua prevalência está entre 10 a 14 casos por milhão de habitantes^{369,370} e a taxa de sobrevivência de 5 anos é estimada em 60 a 97%.³⁷¹

O desenvolvimento da GEPA é dividido em três estágios. O primeiro estágio é o prodrômico, caracterizado por asma e rinossinusite crônica, e geralmente dura de 3 a 10 anos. O segundo estágio é o estágio eosinofílico, no qual a eosinofilia e infiltração eosinofílica em tecidos e órgãos alvo podem ser observadas. O terceiro estágio é o estágio vasculítico, que apresenta manifestações clínicas consistentes com vasculite, como púrpura palpável e neuropatia periférica. No entanto, essas fases frequentemente se sobrepõem, ou não necessariamente se desenvolvem na sequência mencionada, e alguns pacientes podem não manifestar complicações vasculíticas.^{368,370}

A maioria (>90%) dos pacientes com GEPA é afetada por asma, que geralmente surge na idade adulta, raramente apresenta exacerbações sazonais e tende a piorar com o tempo. A asma é frequentemente acompanhada por rinossinusite crônica com pólipos nasais e em alguns casos otite média recorrente. A suspeita clínica de GEPA deve ser levantada quando pacientes com as manifestações de via aérea desenvolvem outras complicações, entre elas, infiltrados pulmonares (40-50%), frequentemente múltiplos e migratórios e respondem ao tratamento com corticoides sistêmicos. A neuropatia periférica ocorre em 50-70% dos pacientes, e tem um padrão de mononeurite múltipla, é geralmente sensorial, mas também pode causar déficits motores e tem um padrão de dano axonal. Lesões cutâneas

também são frequentes, mas bastante heterogêneas, com a púrpura palpável sendo a lesão mais específica de vasculite. É comum que os pacientes também apresentem sintomas não específicos, incluindo mal-estar, perda de peso, febre e mialgia ao longo das fases da doença.³⁷²⁻³⁷⁶

Os pacientes com GEPA têm como característica, nos exames laboratoriais, uma eosinofilia sérica maior ou igual a 1000 células por μL (valor absoluto). A anti-MPO-ANCA (anticorpo anticitoplasma de neutrófilos dirigido contra a mieloperoxidase) (P-ANCA) é detectada em 30 a 35% dos pacientes com GEPA. Atualmente, foi relatado que a fisiopatologia pode ser dividida em dois fenótipos, vasculíticos e eosinofílicos, com base na positividade do ANCA.^{377,378}

Especificamente, as características vasculíticas, glomerulonefrite, neuropatia periférica e púrpura, ocorrem com mais frequência em pacientes ANCA positivos, enquanto as características eosinofílicas, como envolvimento cardíaco, gastroenterite, e alterações da via aérea, são mais frequentes em pacientes ANCA negativos. No entanto, os fenótipos vasculíticos e eosinofílicos não são claramente separados, pois a maioria dos pacientes manifesta uma sobreposição entre características vasculíticas e eosinofílicas.^{368,370}

Devido à dificuldade em realizar o diagnóstico, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Aliança Europeia de Associações de Reumatologia (EULAR) criaram, em 2022, critérios de diagnóstico para a GEPA. Esses critérios foram projetados para ter validade e uso em estudos de pesquisa. O objetivo principal foi diferenciar casos de GEPA de quadros similares de vasculites.³⁷⁹

Os critérios incluem sete itens clínicos que podem ser facilmente avaliados durante a avaliação de rotina de pacientes com GEPA. Quando uma pontuação cumulativa de 6 ou mais pontos for alcançada, um paciente com diagnóstico de vasculite de vasos pequenos ou médios pode ser classificado como portador de GEPA, com uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 99% (**Quadro 9-1**).³⁷⁹

Esses critérios compreendem parâmetros com pontuação positiva, ou seja, uma contagem máxima de eosinófilos ≥ 1000 células por μL (+5 pontos), doença obstrutiva das vias aéreas (+3), pólipos nasais (+3), inflamação predominantemente eosinofílica extravascular (+2) e mononeurite múltipla e/ou neuropatia motora não relacionada a radiculopatia (+1), tornam o diagnóstico de GEPA mais provável.³⁷⁹

Quadro 9-1. Critérios de Diagnóstico para GEPA (ACR/EULAR)³⁷⁹

Contagem máxima de eosinófilos ≥ 1000 células por μL	+ 5
Doença obstrutiva das vias aéreas	+ 3
Pólipos nasais	+ 3
Inflamação predominantemente eosinofílica extravascular	+ 2
Mononeurite múltipla e/ou neuropatia motora não relacionada a radiculopatia	+ 1
Padrão positivo para ANCA citoplasmático na imunofluorescência ou anti-proteinase 3 (PR3)-ANCA (C-ANCA)	- 3
Hematúria	- 1

Por outro lado, alguns parâmetros tornam a probabilidade de GEPA menos provável e, portanto, são pontuados negativamente; esses parâmetros incluem um padrão positivo para ANCA citoplasmático na imunofluorescência ou anti-proteinase 3 (PR3)-ANCA (C-ANCA)(-3) e hematúria (-1).³⁸⁰

Os itens negativos incluídos ressaltam que esses critérios são destinados ao uso como critérios de classificação, e não de diagnóstico, para diferenciar GEPA de outras formas de vasculite em ambientes de pesquisa. Tanto a hematúria quanto o anti-PR3-ANCA (C-ANCA) funcionam como itens negativos nos novos critérios de classificação da GEPA, apesar de a glomerulonefrite e o ANCA serem características da doença que, quando presentes, podem ser úteis para diagnosticar GEPA.³⁸⁰

Quando comparada a outras formas de vasculite, a glomerulonefrite comprovada por biópsia foi significativamente menos comum em pacientes com GEPA (4,9%) em comparação com aqueles com granulomatose com poliangiite (GPA) (27,8%) ou poliangiite microscópica (MPA) (48,5%). Da mesma forma, os anti-PR3-ANCA (C-ANCA) foram relatados em poucos pacientes com GEPA, sendo muito mais prevalentes em GPA. Desse modo, esses anticorpos receberam uma pontuação negativa nos critérios finais, pois, apesar de estarem presentes em alguns fenótipos de GEPA, são significativamente mais prevalentes em outras vasculites, aumentando assim a sensibilidade e especificidade desses critérios de classificação para GEPA.³⁸¹ Embora os anti-MPO-ANCA (P-ANCA) possam ser detectados em 30-35% dos pacientes com GEPA, a positividade desse anticorpo não foi incluída nos critérios finais pois são significativamente mais prevalentes na MPA e, portanto, não são determinantes para GEPA.³⁸²

O tratamento da GEPA pode variar de acordo com a gravidade do caso, assim como durante as fases de manutenção, indução ou recidivas. As opções de tratamento incluem pulsoterapia com corticoterapia, azatioprina, micofenolato de mofetila, ciclofosfamida ou rituximabe, e, mais recentemente, o uso de medicamentos biológicos, em especial o mepolizumabe (veja a seção de biológicos).³⁸³

A avaliação diagnóstica de pacientes com suspeita de GEPA deve ser sempre multidisciplinar; deve ser realizada a exclusão de outros distúrbios eosinofílicos e vasculites, além de investigar as principais complicações da doença, particularmente o envolvimento cardíaco, respiratório, cutâneo, renal e do sistema nervoso, juntamente com P-ANCA e eosinofilia. A biópsia é recomendada quando viável, mas não é essencial para o diagnóstico de GEPA.

GRANULOMATOSE EOSINOFÍLICA COM POLIANGIÍTE (GEPA)

- A GEPA é uma vasculite necrosante que afeta vasos de pequeno e médio porte e extensa infiltração de eosinófilos.
- O quadro clínico é composto por asma com início na idade adulta, não sazonal e rinossinusite crônica com polipose. Alguns casos podem apresentar glomerulonefrite, otite média recorrente, neuropatia periférica e lesões cutâneas.
- Apresentam eosinofilia sérica $> 1000/\text{mm}^3$ e podem ter ANCA positivo.
- O diagnóstico consiste na combinação de critérios clínicos e laboratoriais.
- O tratamento pode incluir corticoides sistêmicos, azatioprina, e biológicos.

A ABR recomenda que pacientes com RSCcPN e eosinofilia sérica >1000/ μ L sejam investigados para GEPA.

9.5 Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais TIPO 2

A Rinossinusite Crônica com Pólipos Nasais eosinofílica (RSCcPNe) é diagnosticada clinicamente pela presença de sintomas nasossinusais por mais de três meses e pela visualização de pólipos na cavidade nasal. Essa condição é caracterizada por um padrão inflamatório tipo 2, evidenciado pela eosinofilia e pelos níveis elevados de citocinas como interleucina IL-4, IL-5 e IL-13. Manifesta-se bilateralmente e quando unilaterais, diagnósticos alternativos, como outros pólipos não eosinofílicos (por ex., pólipos coanais), papiloma invertido ou tumores nasais, devem ser considerados.³⁸⁴

A prevalência da RSCcPN varia de 1% a 4%, apresentando grande diferença entre raças e regiões geográficas, sendo mais comum em caucasianos e em populações ocidentais. A condição é diagnosticada principalmente em adultos jovens e de meia-idade, com uma idade média de 39 anos, sem diferença significativa entre os sexos, e uma alta associação com o diagnóstico de asma.³⁸⁵

Embora a maioria dos casos de RSCcPN seja idiopática, também pode ocorrer como parte de doenças genéticas, metabólicas ou imunológicas. Outros fenótipos de rinossinusite crônica difusa podem se manifestar com pólipos nasais.

9.5.1 Fisiopatologia

A RSCcPN é uma doença complexa, envolvendo diferentes tipos de respostas imunológicas, especialmente a inflamação do tipo 2, que desempenha um papel central na doença.³⁸⁶ Este tipo de inflamação é mediado por diversas células e citocinas, que promovem a deposição de fibrina, retenção de proteínas plasmáticas e edema, gerando a formação dos pólipos nasais.³⁸⁷ A inflamação tipo 2 é caracterizada pela predominância de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (Th2), células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), eosinófilos, basófilos, mastócitos e a produção de citocinas específicas como a IL-4, IL-5 e IL-13. Esta resposta imunológica é desencadeada por diferentes estímulos, como a presença de alérgenos, infecções bacterianas e virais, e resulta na produção de imunoglobulina E (IgE) por plasmócitos específicos.

Os eosinófilos apresentam um papel central na fisiopatogenia e na determinação de gravidade da RSCcPN, servindo como biomarcadores importantes para o diagnóstico e estadiamento da doença. Um fenótipo específico dentro das RSCcPN, a RSCcPN eosinofílica (RSCcPNe), está associada a sintomas mais graves, maior refratariedade ao tratamento e maior chance de recorrência após cirurgia.^{388,389} A RSCcPNe acomete principalmente pessoas entre 30 e 50 anos, podendo manifestar-se com exacerbações nasossinusais agudas, perda de olfato e asma de início tardio, respondendo bem a corticosteroides orais e tópicos. O aumento de eosinófilos também pode estar associado a outros fenótipos da RSCcPN, como a DREA.

Apesar da predominância da inflamação tipo 2, existe uma grande variabilidade geográfica em relação aos

endótipos.³⁸⁶ Em países orientais, há maior prevalência de inflamação tipo 1 e 3, associada a neutrofilia, apesar deste perfil inflamatório aparentemente estar se modificando nos últimos anos.^{390,391} Mesmo com a predominância da inflamação tipo 2 nos Estados Unidos e Europa ocidental, existe uma grande variabilidade geográfica em relação aos endótipos.³⁸⁶ No Brasil, um recente estudo multicêntrico avaliou o perfil inflamatório de pacientes com RSCcPN. Os resultados indicaram que a inflamação do tipo 2, caracterizada pela presença de eosinófilos acima de 10 por campo de grande aumento (critério do EPOS2020), é predominante em cerca de 80% dos pacientes. Porém, nem no grupo geral, nem neste grupo eosinofílico foi encontrada uma preponderância de citocinas do tipo 2, indicando uma inflamação mista, fato corroborado pelo aumento de neutrófilos teciduais encontrados nestes pacientes. Clusterização hierárquica foi realizada e se identificaram dois grupos bem definidos de pacientes, um com alta e um com baixa inflamação, mas ambos mistos. O melhor *cut-off* para definir os dois grupos foi o de 43 eosinófilos por campo de grande aumento na biópsia do pólipo. O grupo com mais de 43 eosinófilos apresentava maior gravidade da doença.¹⁷⁶

9.5.2 Sintomas e Diagnóstico

A RSCcPN prejudica substancialmente a qualidade de vida dos pacientes, especialmente durante exacerbações, com impacto comparável ao de doenças pulmonares crônicas e cardiopatias.³⁹² Os sintomas mais comuns são obstrução nasal e redução do olfato, frequentemente associados a distúrbios do sono e secreção nasal posterior. A gravidade da obstrução nasal está bem correlacionada com o tamanho dos pólipos, mas não prediz a intensidade de outros sintomas. Cefaleia e dor facial também podem estar presentes, mas são menos frequentes em comparação a outros tipos de RSC, uma vez que o espessamento mucoso nesta condição geralmente não está associado à infecção crônica.³⁹³ Outros sintomas relatados incluem fadiga, mal-estar, tosse, dor ou pressão no ouvido, tontura, halitose, dor dental, disфонia e irritação nasal ou na garganta.

A avaliação da gravidade dos sintomas nasossinusais e de outros sistemas impactados pela RSC deve ser realizada rotineiramente. O principal instrumento utilizado é o questionário de qualidade de vida *Sinonasal Outcome Test* (SNOT-22),¹⁵⁵ cuja validação inédita para o português brasileiro foi publicada em 2011,¹⁵⁶ este é uma ferramenta que permite diagnosticar, graduar e acompanhar ao longo do tempo 22 sintomas associados à RSC. Outra forma de graduação dos sintomas é por meio de uma escala visual analógica (EVA) para avaliar os sintomas cardinais da RSC.

Os pacientes também devem ser questionados sobre sintomas respiratórios inferiores e se os sintomas nasais ou respiratórios são exacerbados pela ingestão de salicilatos (presentes em anti-inflamatórios não esteroides e em alimentos como frutas frescas e nozes).

A confirmação do diagnóstico de pólipos nasais geralmente requer a realização de endoscopia nasal, embora a rinoscopia anterior possa permitir a visualização de pólipos maiores. A TCSP é fundamental para a confirmação diagnóstica da RSCcPN, especialmente para diagnóstico diferencial com neoplasias e malformações, e deve fazer parte da rotina diagnóstica destes pacientes. Porém, é importante reafirmar que exames tomográficos seriados

NÃO são recomendados para avaliação de tratamento e/ou controle clínico da doença. A densidade dos pólipos na TC é semelhante à da mucosa espessada, embora os pólipos se diferenciem do espessamento mucoso não polipoide por sua forma e contornos.

A avaliação psicofísica da função olfatória também é recomendada, uma vez que a perda do olfato, juntamente com a obstrução nasal, é uma das principais queixas na RSCcPN. No Brasil, os testes mais utilizados são o UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*),¹⁶⁵ o teste CCCRC (*Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*)¹⁶⁴ e o recém validado Multiscent- 20 (*MultiScent-20 Digital Odour Identification Test*).¹⁶³ Além do diagnóstico e gradação de gravidade da perda olfatória, esses testes permitem a avaliação semi-subjetiva da evolução da capacidade olfatória, possibilitando o diagnóstico de alterações antes e depois de um tratamento ou da progressão da doença.

A determinação do endótipo da RSC tem ganhado cada vez mais importância, com a contagem de eosinófilos séricos e teciduais sendo cada vez mais utilizada para o diagnóstico da inflamação do tipo 2 e prognóstico de gravidade.¹⁸⁶ Contagens de eosinófilos séricos maiores que 150 células/mm³ sugerem eosinofilia, enquanto que contagens superiores a 300 células/mm³ indicam geralmente pior prognóstico. Eosinófilos teciduais ≥ 10 células/CGA sugerem eosinofilia, enquanto que contagens acima de 43 células indicam padrão de alta inflamação.^{176,186} A contagem de IgE superior a 100 UI/mL também pode ser utilizada como um biomarcador da inflamação do tipo 2, embora sua utilidade seja questionada em alguns estudos.^{176,186}

9.5.3 Tratamento Clínico em pacientes não operados

Na era da medicina personalizada e de precisão, é importante considerar os distintos endofenótipos, para uma terapia médica apropriada. Devem ser oferecidas para o paciente as possibilidades terapêuticas, para que seja adotada uma decisão compartilhada o que irá aumentar a adesão ao tratamento. Através do melhor conhecimento dos mecanismos da doença, o arsenal terapêutico para o tratamento da RSCcPN apresentou, nos últimos anos, grandes avanços, principalmente na extensão da cirurgia e com o advento dos biológicos.^{3,186}

As **soluções salinas** têm efeito benéfico na RSC com ou sem pólipos, uma vez que auxiliam na remoção mecânica de secreção, poluentes e patógenos, melhoram o batimento mucociliar e da camada sol do muco, contribuindo, desta forma para otimizar o transporte mucociliar.^{394,395} Há vários dispositivos que são utilizados para aplicação da solução salina, como conta-gotas, seringa, jato contínuo, spray, *squeeze bottle* (garrafa de alto volume) e lota. A indicação é individualizada, dependendo da idade, condições

socioeconômicas e da necessidade do paciente. Quanto à concentração, pode ser isotônica ou hipertônica.³⁹⁵

Os pacientes com RSCcPN podem apresentar benefícios com o uso dos **corticosteroides intranasais**, tais como melhora nos sintomas, redução do tamanho dos pólipos e redução da recorrência.^{396,397} De forma geral, seu uso a longo prazo é considerado seguro e eficaz.^{398,399} Se deve evitar moléculas com alta absorção como dexametasona, pois os riscos superam os benefícios.

Ciclos curtos de **corticosteroide oral** (5 a 21 dias), com ou sem tratamento com corticosteroide intranasal, apresentam resultados positivos na melhora do olfato, dos sintomas e redução no tamanho dos pólipos nasais. Porém, devido aos efeitos adversos, devem ser restritos a até 2 ciclos ao ano.⁴ O uso mais frequente dos corticosteroides orais carregam riscos maiores que o risco cirúrgico.⁴⁰⁰ Os corticosteroides injetáveis de depósito NÃO devem ser utilizados como tratamento clínico apropriado na RSC.

O uso de **antibiótico oral** a curto prazo, ou seja, em um curso inferior a quatro semanas, tem resultado incerto quanto à eficácia nos pacientes com RSCcPN, mesmo nas exacerbações.^{183,401} Sua ação pode ter maior benefício quando guiado por cultura. Os estudos com antibióticos tópicos e intravenosos apresentaram resultados incertos, por isso não estão formalmente recomendados.^{3,4}

Os benefícios dos anti-histamínicos estão bem estabelecidos para sintomas alérgicos associados, todavia, não há evidências semelhantes para recomendar o seu uso na RSCcPN. Assim como descongestionantes nasais não estão indicados para RSCcPN.^{3,4}

Antagonistas do receptor de leucotrienos não são indicados para o tratamento da RSCcPN, exceto quando associado a DREA.⁴⁰²

Não existe uma definição na literatura sobre qual seria o melhor esquema terapêutico e sua duração.^{3,4} Nesse sentido, o termo tratamento clínico “máximo” (que seria a associação de inúmeros tratamentos por vários ciclos a fim de se evitar o tratamento cirúrgico), tem sido substituído pelo termo tratamento clínico “apropriado” (TCA), pois melhor reflete a otimização de tratamentos de forma individualizada, sem postergar demasiadamente um possível tratamento cirúrgico. Embora existam inúmeros estudos avaliando a eficácia de classes individuais de medicamentos no tratamento do RSC, não há ensaios clínicos avaliando a combinação ideal de medicamentos.³

A ABR recomenda como tratamento clínico apropriado a associação das seguintes modalidades terapêuticas: solução salina nasal, corticosteroide intranasal e ciclos curtos (até 2x ao ano) de corticosteroide oral para pacientes com RSCcPN. Nos casos de falha no TCA (inclusive uso frequente de corticosteroide oral), o tratamento cirúrgico deve ser indicado.

10. Tratamento Cirúrgico das Rinossinusites

A cirurgia tem um papel muito importante no manejo da rinossinusite crônica, podendo ser curativa - como nos casos de bola fúngica e sinusites odontogênicas - ou proporcionar um melhor controle da doença, quanto associada ao tratamento clínico pós-operatório otimizado, como no caso da doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA).^{3,4,403,404}

Existem diferentes etiologias para o processo nasossinusal crônico e muitas delas não são bem conhecidas, o que torna o manejo cirúrgico um verdadeiro desafio. Além disso, a anatomia dos seios paranasais é muito variável entre os pacientes, assim como a extensão da doença nasossinusal. E por fim, os materiais disponíveis para a execução da cirurgia assim como a experiência dos cirurgiões é também muito variável entre os centros. Desta forma, não existe uma abordagem cirúrgica padrão-ouro que possa ser aplicada a todos os casos de rinossinusite crônica.^{3,4}

Estabelecer os objetivos a serem alcançados com a cirurgia em comum acordo com os pacientes parece ser uma forma muito atrativa de abordar estas questões. Os objetivos da cirurgia endoscópica nasossinusal no manejo da rinossinusite crônica devem ser: a) a remoção de tecidos doentes; b) a correção da anatomia nasossinusal a fim de permitir aeração e drenagem de secreções dos seios paranasais com ampliação das vias de drenagem naturais; e c) alcance de medicamentos para tratamentos tópicos das cavidades acometidas, tão importantes no manejo clínico continuado em muitos casos. Adicionalmente, devem permitir o controle clínico e acompanhamento dos pacientes no consultório, especialmente por meio de endoscopia nasal. O **Quadro 10-1** resume os objetivos principais do tratamento cirúrgico na RSC.

No momento atual, a maioria das escolas orienta os procedimentos cirúrgicos com a premissa básica de preservação de mucosa nasossinusal tanto quanto possível.^{3,4} Apesar de a maioria dos pacientes relatar melhora na qualidade de vida com a cirurgia, o acompanhamento e o tratamento clínico continuado em muitos casos são essenciais.⁴⁰⁴

Quadro 10-1. Principais objetivos cirúrgicos nas RSC.

1. Aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida
2. Diminuir a “carga” inflamatória (mucosa inflamada)
3. Ampliar as vias de drenagem das cavidades paranasais
4. Permitir a penetração de medicamentos para tratamentos tópicos das cavidades paranasais
5. Permitir o acompanhamento objetivo da mucosa nasossinusal no consultório por endoscopia nasal

10.1 Pré-Operatório

10.1.1 Indicação cirúrgica

Entre as principais indicações cirúrgicas para pacientes com rinossinusites, podemos citar as seguintes condições e respectivos motivos:^{3,4}

- Complicações (orbitárias, intracranianas ou ósseas) secundárias à quadros de RSA ou eventualmente nas exacerbações agudas de RSC;
- RSA aguda recorrente, refratária a tratamento clínico;
- RSC secundárias: eliminação do fator subjacente causador da inflamação nasossinusal, como nas bolas fúngicas, sinusites odontogênicas, tumorações (ex. pólipos antrocoanal) e neoplasias;
- Correção de complicações pós-cirúrgicas ou iatrogênicas, como sinéquias nasais, lateralização da concha média e recirculação pela presença de óstios acessórios;
- RSC primárias: refratariedade ao tratamento clínico, caracterizada pela não melhora ou persistência de indicadores ruins da qualidade de vida ou de sintomas nasossinusais específicos relacionados à RSC, confirmados pela presença de alterações inflamatórias à endoscopia nasal ou tomografia computadorizada.

10.1.2 Momento para indicação cirúrgica

Uma vez que o paciente tem indicação para o procedimento cirúrgico, o mesmo não deve ser postergado, porque traz impacto negativo na qualidade de vida do paciente, e na evolução pós-operatória.⁴⁰⁵ No sistema de saúde tanto público quanto privado, os caminhos dos pacientes devem ser otimizados para evitar atrasos desnecessários na cirurgia.³

A CENS, dentro do espectro das rinossinusites e suas complicações, poderá atuar como tratamento definitivo ou fazer parte de um plano terapêutico clínico cirúrgico.

10.1.3 Avaliação e cuidados pré-operatórios

Pacientes com RSC com indicação cirúrgica demandam uma avaliação e preparo pré-operatório minucioso, para execução de um procedimento preciso e seguro. Algumas medidas pré-operatórias são fundamentais para melhorar o entendimento anatômico das estruturas a serem abordadas, planejar adequadamente a estratégia cirúrgica, reduzir sangramentos, preservar tecidos normais e evitar a ocorrência de complicações.

É importante avaliar medicações no pré-operatório para otimizar o campo cirúrgico. Existem alguns medicamentos que aumentam o sangramento intraoperatório. Se deve buscar a interrupção de medicamentos como anticoagulantes e/ou aspirina/AINES, alho, gengibre,

ginkgo biloba, embora não estejamos cientes de nenhum estudo em cirurgia endoscópica sinusal que mostre uma diferença. Contudo, uma metanálise avaliou que o risco de reoperação para hemorragia pós-operatória de amigdalectomia apresenta um risco aumentado de 7,2 vezes no grupo da aspirina.⁴⁰⁶

Além disso, é importante o controle de outras comorbidades que possam interferir no transoperatório e no pós-operatório, como asma brônquica. Principalmente, a falta de controle da asma pode prejudicar a execução da cirurgia e está associada a um risco seis vezes maior de recorrência pós-operatória da RSCcPN.⁴⁰⁷ Em pacientes eosinofílicos com RSCcPN com asma, a cirurgia sinusal melhora o controle da asma através da supressão da inflamação sistêmica/vias aéreas.⁴⁰⁸

10.1.4 Medicamentos pré-operatórios

10.1.4.1 Corticosteroides

Na avaliação pré-operatória é fundamental identificar se o paciente pode utilizar corticosteroides no perioperatório, uma vez que o aumento da inflamação aumenta o sangramento durante a cirurgia. O seu uso perioperatório reduz sangramento intra-operatório, tempo cirúrgico em quase 14 minutos e melhora a qualidade do campo cirúrgico. Esse efeito foi observado em estudo com corticosteroides intranasais por quatro semanas e com corticosteroides orais por 15 dias. Não está claro se há um efeito aditivo nos corticosteroides sistêmicos associados aos intranasais.^{409,410}

ABR recomenda o uso de corticosteroides intranasais por pelo menos 4 semanas antes da cirurgia endoscópica,⁴ ou corticosteroide oral por um curto período.

As recomendações atuais incluem o uso de corticosteroides pré-operatórios em pacientes com RSCcPN submetidos a CENS, mas não há consenso sobre dose ou duração. Não se evidenciou diferença estatisticamente significativa na condição do campo cirúrgico, perda de sangue intraoperatória ou tempo cirúrgico entre diferentes regimes de dosagem. Como não há definição baseada em evidências sobre dosagem e duração, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia de um regime pré-operatório de baixa dose com o objetivo de reduzir a exposição cumulativa do paciente a corticosteroides sistêmicos.⁴¹¹ Para corticosteroides orais, 0,5 a 1mg/kg de peso dentro de 7 dias com ou sem redução progressiva da dose ao longo dos dias é um regime comumente prescrito.³

10.1.4.2 Antibióticos

Não há estudos sobre o efeito dos antibióticos orais pré-operatórios para RSCcPN. Peric et al. demonstraram que os macrolídeos podem diminuir o tamanho do pólipos, mas o papel da antibioticoterapia pré-operatória para RSCcPN precisa de mais investigação.⁴¹²

Portanto, a ABR não recomenda o uso de antibióticos no pré-operatório de CENS.

10.1.5 Tomografia de Seios Paranasais pré-operatório

A TCSP com imagens multiplanares para avaliar completamente a anatomia é obrigatória antes da cirurgia, tanto para confirmar a presença e a extensão da doença, quanto para identificar quaisquer características anatômicas que possam predispor ao risco de complicações.

Há vários sistemas publicados para avaliar a interpretação pré-operatória sistemática das imagens. O método mnemônico CLOSE é amplamente utilizado (**Quadro 10-2**).^{413,414}

10.1.6 Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)

É importante conversar bastante com o paciente antes da cirurgia sobre suas expectativas, desfechos prováveis, riscos e benefícios, importância das visitas pós-operatórias no seu resultado, tratamentos medicamentosos e tópicos no pós-operatório, e registrar seu consentimento no TCLE.

O **Quadro 10-3** resume os principais cuidados pré-operatórios em CENS.

Quadro 10-2. Método CLOSE para avaliação tomográfica pré-operatória.

C	Fenda da placa <u>C</u> ribriforme - assimetria, profundidade
L	<u>L</u> âmina papiracea - deiscência
O	(<u>O</u> nodi) - Células esfeno-etmoidais
S	Seios e <u>S</u> fenoideais - deiscência carotídea, óptica
E	Artérias <u>E</u> tmoidais - anterior e posterior

Quadro 10-3. Cuidados pré-operatórios em cirurgia endoscópica nasossinusal.

- Análise detalhada da tomografia computadorizada (especial atenção às áreas de maior risco cirúrgico).
- Suspende ácido acetilsalicílico ou outros anti-inflamatórios não hormonais.
- Suspende medicamentos que alteram a coagulação sanguínea (por exemplo, *Ginkgo biloba*, antiplaquetários e outros anticoagulantes).
- Enfatizar a necessidade de revisões e curativos guiados por endoscopia pós-operatórios, com acompanhamento periódico.
- Discutir a estratégia de tratamento (lavagens nasais pós-operatórias com corticoide, imunobiológicos, entre outros), os riscos e benefícios.
- Assinatura de consentimento informado específico.

10.2 Técnicas cirúrgicas

A cirurgia dos seios paranasais evoluiu consideravelmente após a utilização mais rotineira da assistência por endoscopia. A precisão de imagem proporcionada pelos endoscópios (ópticas grande angulares de 0, 30, 45 e 70 graus), permite a visualização dos detalhes anatômicos das cavidades nasais, sinusais e estruturas nobres de vizinhança. Mais ainda, o desenvolvimento de instrumental específico para as disseções nasossinusais possibilitaram a realização de cirurgias mais precisas e controladas. Apesar de toda a evolução tecnológica, o treinamento e conhecimento anatômico-cirúrgico continuam sendo os fatores determinantes para um bom resultado cirúrgico.

Entre as várias técnicas cirúrgicas utilizadas nos pacientes com RSC, não existe uma padrão-ouro que possa ser aplicada a todos os casos. Devido à carência de estudos randomizados e controlados, vários aspectos do manejo cirúrgico permanecem controversos e baseados em estudos de coorte observacionais.⁴¹⁵ A extensão da disseção cirúrgica é um dos aspectos controversos importantes.^{356,416,417} Em função disso, diretrizes atuais, baseadas fundamentalmente em estudos de série de casos e opinião de *experts*, indicam que o manejo cirúrgico deve ser individualizado.^{3,4}

A via de acesso cirúrgico mais utilizada e recomendada é a endonasal. Contudo, alguns casos podem requerer acessos externos ou combinados. Entre alguns exemplos estão as lesões laterais do seio frontal, ou mesmo diante da falta de reparos anatômicos seguros, de instrumental adequado para a abordagem endonasal exclusiva, ou da experiência do cirurgião. Independentemente da técnica e do instrumental utilizado, existe, claramente, uma curva de aprendizado em cirurgia endoscópica nasossinusal que deve ser respeitada.⁴¹⁸

A seguir, serão revisadas brevemente as principais técnicas endoscópicas descritas para o tratamento cirúrgico da RSC.

10.2.1 Cirurgia endoscópica nasossinusal

A cirurgia dos seios paranasais via transnasal assistida por endoscopia, mais conhecida simplesmente como cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS), é a técnica mais amplamente utilizada para o tratamento cirúrgico das RSC. O termo “funcional”, proposto inicialmente por David Kennedy e Heinz Stammberger (Functional Endoscopic Sinus Surgery)^{419,420} no início dos anos 1980 tem sido questionado na última década, e cada vez menos utilizado. O termo “funcional” foi empregado para diferenciar a cirurgia endoscópica das cirurgias tradicionais, as quais eram realizadas por via externa na maior parte das vezes e que, frequentemente, não incluíam as vias de drenagem naturais dos seios paranasais nas disseções. Além disto, as técnicas não endoscópicas preconizavam a remoção sistemática e completa da mucosa sinusal para o tratamento da rinossinusite crônica, diferentemente das cirurgias “funcionais”.

Apesar das diversas controvérsias ainda existentes em relação à CENS (como a extensão do procedimento cirúrgico e o tamanho dos óstios de drenagem), o conceito da preservação da mucosa nasossinusal normal assim como

a abordagem dos óstios naturais nas cirurgias nasossinusais são consideradas consensuais na literatura atual.^{3,4}

As estratégias e táticas de execução das CENS são extremamente variadas ao redor do mundo, seja nos reparos anatômicos a serem seguidos (técnica centrípeta vs. técnica centrífuga), na sequência realizada (anterior-posterior/inferior-superior), assim como instrumentais utilizados.^{420,421} Contudo, o mais importante é alcançar os objetivos finais com segurança. Diante da dificuldade da realização de estudos comparativos bem delineados, o treinamento, a experiência individual dos cirurgiões e a disponibilidade de recursos é o que deve prevalecer na escolha da técnica.

Assim sendo, o conhecimento preciso das estruturas anatômicas que constituem o complexo ostiomeatal, o óstio natural de drenagem do seio maxilar, a configuração completa das células etmoidais, o recesso frontal e sua relação com a drenagem do seio correspondente, o recesso esfenotmoidal e a drenagem do etmoide posterior e do esfenóide, são cruciais para o sucesso da cirurgia da rinossinusite crônica, independente da técnica utilizada. Associado a isto, o exame metuculoso da tomografia computadorizada nos três planos (coronal, axial e sagital) é essencial para a programação cirúrgica em todos os casos.

10.2.2 Técnica centrípeta

A técnica centrípeta é uma abordagem proposta para a cirurgia endoscópica nasal, podendo ser aplicada na rinossinusite crônica, que prioriza a remoção gradual do tecido doente, partindo das regiões mais externas em direção às áreas centrais. A principal filosofia por trás desta técnica é a preservação da mucosa e da anatomia sinusal, o que poderia teoricamente reduzir a morbidade pós-operatória e facilitar a restauração da função sinusal.^{421,422}

A técnica se diferencia das abordagens tradicionais de cirurgia da rinossinusite crônica ao adotar uma metodologia de disseção em vez de ressecção. Enquanto as técnicas convencionais frequentemente enfocam em identificar as células etmoidais antes da ressecção, a técnica centrípeta foca em identificar e preservar inicialmente a órbita e a base do crânio, propondo-se a retirar células etmoidais apenas no final do procedimento, o que poderia oferecer uma segurança operatória.^{421,423}

10.2.3 Extensão da cirurgia

Nos casos de rinossinusite crônica secundária, como na bola fúngica maxilar ou esfenoidal isolada, a disseção cirúrgica pode ser direcionada à região comprometida apenas, com a ampliação dos óstios originais de drenagem correspondentes para permitir a limpeza completa e aeração adequada. As controvérsias mais significativas ocorrem nos casos primários, onde a causa exata da doença não é conhecida (ex: RSCcPN e RSCsPN).

O termo “*Full House*” ainda é muito utilizado, referindo-se à cirurgia endoscópica na qual todos os seios paranasais são incluídos na disseção, desde o seio etmoidal anterior até a base do crânio, além da abertura dos óstios naturais de drenagem dos seios maxilares, frontais (Draf IIA) e esfenoidais, com a remoção completa de tecidos doentes e preservação do revestimento mucoso normal.⁴

Modificações da CENS convencional com a diminuição da extensão (MIST - *Minimally Invasive Sinus Technique*),^{424,425} ou a ampliação da dissecação (cirurgias estendidas) podem também ser realizadas com sucesso em casos selecionados.^{426,427}

MIST (*minimally invasive sinus technique*) é utilizada para a cirurgia focada apenas nos espaços de transição dos seios paranasais, ou seja, os espaços pré-óstios de drenagem natural dos seios. Nesta técnica, a apófise unciforme é removida, mas os óstios de drenagem não são alargados e o procedimento é realizado em grande parte com o microdebridador.^{424,425}

A dilatação do seio com balão (*Balloon sinus dilation*) também é descrita com sucesso em alguns casos, e pode trazer benefícios a pacientes com RSC sem pólipos nasais e com doença limitada ao seio maxilar, com ou sem doença no etmoide anterior. Usualmente é utilizada em casos mais leves ou menos extensos, sem comprometimento de etmoidal posterior, ou mesmo dos seios frontal e esfenoidal.⁴²⁸ Contudo, evidências de melhor qualidade são necessárias para avaliar o custo benefício e a eficácia da técnica comparada à CENS no manejo da RSC.⁴²⁹

Mega-antrostomia maxilar (Maxilectomia Medial Endoscópica Modificada), Seio frontal *drill out* (Lothrop modificado ou Draf 3), Seio esfenoidal *drill out*, são considerados os procedimentos estendidos e são usualmente reservados para casos recalcitrantes ou revisionais.^{426,427,430} Essas técnicas serão abordadas em maiores detalhes mais adiante neste capítulo.

Estudos mostram que o aumento dos óstios de drenagem dos seios maxilar, frontal e esfenoidal são associados a maior penetração das lavagens nasais.⁴³¹⁻⁴³³ Assim, aberturas maiores deveriam ser realizadas quando um dos objetivos principais for o controle da inflamação intrasinusal.^{434,435} Mais ainda, o controle clínico pós-operatório em consultório pode ser melhor realizado diante de aberturas maiores dos seios paranasais.

Técnicas cirúrgicas com menor extensão da dissecação (MIST e balão) são consideradas uma opção de tratamento de curto prazo em pacientes com RSC menos extensa, ou seja, mais localizada no complexo ostiomeatal ou seio maxilar. Para os casos de RSC moderados-graves, com maior extensão da doença, a CENS tradicional ou estendida tem o maior potencial para ventilação dos seios e por tempo mais prolongado, assim como a melhor distribuição das lavagens nasais com medicação tópica.⁴ Mais ainda, em especial nos casos da RSC com pólipo nasal, apesar da necessidade de evidências mais robustas, estudos mostram que a cirurgia completa (*Full House* CENS), quando comparada a, por exemplo, etmoidectomia anterior, diminui significativamente a chance de recidiva.^{356,436}

10.2.4 Preservação ou ressecção da mucosa

A preservação da mucosa nasossinusal durante as cirurgias endoscópicas tem demonstrado melhores resultados pós-operatórios, com restabelecimento mais precoce da fisiologia.

A ressecção da mucosa nasossinusal é uma técnica de exceção mencionada no manejo das RSCcPN extensas.⁴ Estudos de comparação direta entre as técnicas de preservação ou ressecção de mucosa são necessários para atinger o grau de recomendação.

Nasalização e *Reboot Surgery* são procedimentos que preconizam além do que foi descrito para CENS "*Full House*", a remoção da mucosa sinusal em maior ou menor grau.^{437,438}

A técnica de nasalização foi inicialmente descrita em 1995 para tratar cirurgicamente casos de RSCcPN,⁴³⁷ e fundamenta-se na comunicação de todo o complexo etmoidal e esfenoidal, além da ressecção cuidadosa de toda mucosa não olfatória do etmoidal evitando complicações intraoperatórias e minimizando repercussões pós-operatórias. Este procedimento, que corresponde à vasta 'marsupialização' do etmoidal, com retirada de toda sua mucosa e abertura ampla dos seios paranasais - maxilar, frontal e esfenoidal, para dentro da cavidade nasal, é conhecido como "nasalização sinusal". A técnica foi recentemente modificada seguindo a Teoria de Evolução e Desenvolvimento (Evo-Devo) do nariz,^{437,439} em que o etmoidal e os seios paranasais figuram como órgãos distintos.

Mais recentemente, uma releitura da filosofia da nasalização tem sido denominada de *Reboot Surgery*,^{438,440} que consiste na remoção completa da mucosa nasossinusal inflamada para os casos de inflamação do tipo 2 moderado-graves, associados ou não ao Draf III.

AABR recomenda a preservação da mucosa nasossinusal durante a cirurgia sempre que possível em todos os casos de RSC.

10.2.5 Ressecção da concha média

As evidências disponíveis no momento sugerem que a ressecção parcial ou total da concha média em pacientes com RSC, deve ser individualizada.^{3,4} Ela pode ser utilizada, em especial em pacientes com RSCcPN, porém os riscos e benefícios devem ser considerados em cada caso.⁴⁴¹⁻⁴⁴³

Os principais potenciais benefícios da ressecção parcial ou total, são: melhoria do acesso e visualização das estruturas, melhoria no alcance e efetividade das lavagens nasais, redução da inflamação local, melhoria no tempo de recidiva da polipose nasal e prevenção de aderências cicatriciais. Os principais riscos são: epistaxe, fístula líquórica, obstrução iatrogênica do frontal e do meato médio, alteração de olfato, perda de referência anatômica em caso de cirurgia revisional.

As principais condições nas quais otorrinolaringologistas ressecam a concha média são: RSCcPN com comprometimento da concha média, casos de DREA (doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios) e nos casos de rinossinusite fúngica alérgica. Nos casos de RSCsPN, são situações em que se deve considerar a máxima preservação da concha média nesses casos, tanto nas cirurgias primárias como nas cirurgias revisionais.⁴⁴¹

10.2.6 Cirurgia das conchas inferiores

A cirurgia das conchas inferiores não é considerada tratamento para a RSC e, portanto, não deve ser realizada de rotina. Nos casos em que há a intervenção da concha média (por exemplo, na RSCcPN), a abordagem da concha inferior ipsilateral, além de não trazer benefícios, pode gerar consequências negativas para os pacientes.⁴⁴⁴

Entretanto, em alguns casos em que a obstrução nasal decorre da hipertrofia de conchas inferiores,

independentemente do quadro sinusal (Ex: DACC ou Rinite Alérgica concomitante), a cirurgia conservadora das conchas inferiores pode ser considerada.

10.2.7 Cirurgia primária vs. cirurgia revisional

Estima-se que a necessidade de reabordagem cirúrgica para pacientes com RSC gira em torno de 5% dos casos em um período de 5 anos e de até 25% em seguimento de longo prazo.⁴⁴⁵⁻⁴⁴⁷ Apesar das diferenças anatômicas encontradas nos casos revisionais em relação aos casos virgens de tratamento cirúrgico possam ser um desafio técnico, os princípios e objetivos cirúrgicos são os mesmos em ambos os casos: promover aberturas dos óstios naturais, remover a sobrecarga de tecido doente, facilitar a drenagem e acesso de medicamentos tópicos no interior dos seios acometidos. Em alguns casos, as alterações anatômicas encontradas em casos revisionais podem ser um grande desafio cirúrgico, por conta da perda de referência de parâmetros de localização, aumentando o risco de ocorrência de complicações intraoperatórias ou de execuções menos precisas. Os parâmetros anatômicos utilizados na técnica clássica (uncinado, bula etmoidal, lamela basal da concha média e concha superior, por exemplo) devem ser substituídos por outros elementos em sua ausência, como a concha superior, arco da coana e lâmina papirácea.⁴⁴⁸ Quando disponível, a neuronavegação pode ser útil em casos desafiadores.⁴⁴⁹

10.2.8 Acessos estendidos ao frontal

Na abordagem cirúrgica da rinossinusite, a escolha da melhor cirurgia depende da gravidade da doença, da anatomia do paciente e de outros fatores individuais. Em algumas situações, procedimentos mais extensos, como as abordagens endoscópicas estendidas (por exemplo, Draf 2B ou Draf 3) ou abordagens externas combinadas, podem ser necessários. É fundamental que a decisão sobre o tipo de cirurgia seja individualizada e baseada na avaliação cuidadosa do paciente por um cirurgião especializado, levando em consideração a gravidade da doença, a anatomia nasal específica e as possíveis complicações associadas a cada procedimento.⁴⁵⁰

As indicações de cirurgias estendidas do seio frontal podem ser vistas no **Quadro 10-4**.^{431,450-452}

A decisão de realizar o procedimento de Draf 3 utilizando a abordagem “inside-out” ou “outside-in” depende da

anatomia do paciente e da largura do recesso frontal. Aqui estão algumas considerações sobre quando indicar cada abordagem:⁴⁵²

Inside-Out: Indicado quando o diâmetro ântero-posterior do recesso frontal é amplo o suficiente para permitir o acesso aos instrumentos cirúrgicos, geralmente maior que 4-5 mm. Geralmente esse procedimento é realizado após a conclusão da cirurgia endoscópica dos seios paranasais completa, incluindo antrostomias maxilares, etmoidectomias completas e esfenoidotomias. Envolve a remoção completa do processo uncinado, ampliação do recesso frontal e criação de uma janela septal para conectar os seios frontais. A abordagem “inside-out” é a técnica padrão quando a anatomia permite um amplo acesso ao recesso frontal.

Outside-In: Indicado quando o recesso frontal é estreito e não pode acomodar facilmente os instrumentos cirúrgicos ou brocas. Realiza-se a ressecção da porção anterior do osso frontal com limite da exposição anterior ao periósteo. Após a entrada no seio frontal, o neo-óstio é expandido lateralmente para incluir os recessos frontais. De forma geral, a abordagem “outside-in” é utilizada quando a anatomia do paciente não permite a realização segura da técnica “inside-out” devido ao recesso frontal estreito.

A complicação mais significativa durante o pós-operatório é a estenose da abertura frontal, que pode ocorrer até 2 anos após o procedimento de Draf III, exigindo cirurgia revisional de 5% a 30% dos casos. O debridamento regular no consultório acompanhado do uso contínuo de corticosteroides intranasais pode diminuir a probabilidade de estenose.

Os acessos externos ao seio frontal são procedimentos cirúrgicos realizados fora da cavidade nasal para acessar e tratar afecções no seio frontal. Esses acessos são utilizados em casos específicos em que as abordagens endonasais não são adequadas ou suficientes para tratar a doença frontal. Abaixo estão descritos alguns dos acessos externos ao seio frontal:⁴⁵⁰

- Incisão superior da pálpebra
- Corredor transorbital
- Retalho osteoplástico frontal
- Cranialização do seio frontal
- Remoção da parede anterior do seio frontal (Riedel)
- Ablação completa do seio frontal (Riedel-Mosher)

Quadro 10-4. Indicações dos acessos estendidos ao seio frontal.

Motivo	Justificativa
Falha de tratamentos cirúrgicos anteriores	Quando a doença persiste especialmente na região do recesso frontal, apesar do tratamento médico adequado e de procedimentos cirúrgicos menos invasivos, como a cirurgia endoscópica dos seios paranasais tipo Draf 2a.
Estenose do óstio do frontal	Em casos em que há estenose significativa do óstio do frontal, limitando a drenagem adequada dos seios frontais e contribuindo para a recorrência dos sintomas de rinossinusite crônica ou formação de mucocele.
Anatomia complexa	Septações intersinusais proeminentes, diâmetro anteroposterior reduzido ou células frontoetmoidais obstrutivas que requerem uma abordagem cirúrgica mais extensa para melhorar a drenagem e o acesso aos seios afetados.

Apesar dos avanços nas abordagens endoscópicas e instrumentações, o seio frontal continua sendo uma área desafiadora devido à estreiteza do recesso frontal, à necessidade de instrumentações anguladas específicas e à relação anatômica próxima com estruturas críticas. Esses fatores aumentam as chances de complicações e falhas cirúrgicas.

10.2.9 Acessos estendidos ao seio maxilar

Existe uma variedade de abordagens endoscópicas estendidas do seio maxilar, cada uma com suas próprias limitações anatômicas e complicações potenciais.⁴⁵³ A mega-antrostomia tem papel no tratamento cirúrgico da doença inflamatória refratária e das neoplasias nasossinusais. A abordagem pré-lacrimal ao seio maxilar proporciona excelente acesso, mas pode ser limitada devido a variações anatômicas. As abordagens transeptal e endoscópica de Denker não promovem aumento significativo na exposição do seio maxilar em relação às demais abordagens, e estão associadas a maior morbidade.⁴⁵³

10.2.9.1 Mega-antrostomia maxilar

A mega-antrostomia endoscópica, também conhecida como maxilectomia medial modificada endoscópica (MMME), foi descrita em 1996.⁴²⁶ A mega-antrostomia é um procedimento utilizado para acesso cirúrgico ampliado ao seio maxilar. É um procedimento de ampliação da antrostomia maxilar convencional, permitindo um maior acesso ao seio maxilar com o objetivo de facilitar a higiene desse seio (incluindo aspiração ou lavagem nasal), possibilitar o melhor acesso de medicações tópicas (corticosteroides ou antibióticos) e facilitar a drenagem gravidade-dependente.⁴²⁶ É tipicamente indicada como uma alternativa cirúrgica para casos de RSC refratária ou para melhor acesso endoscópico de tumores benignos extensos como nasoangiofibroma juvenil, pólipos antrocoanais com inserção anteroinferior, papilomas invertidos e cistos odontogênicos. Esse procedimento é potencialmente útil em pacientes com transporte mucociliar prejudicado, como acontece na fibrose cística ou discinesia ciliar primária. É um procedimento seguro, com baixos índices de revisão e complicação, sendo a lesão do ducto nasolacrimal a mais comum (0-4%).⁴²⁶

10.2.9.2 Acesso Pré-Lacrimal

Inicialmente descrita por Zhou et al. em 2013,⁴⁵⁴ a abordagem ao seio maxilar através do recesso pré-lacrimal permite acesso direto ao seio com endoscópios de 0 grau, preservando a concha nasal inferior e o ducto nasolacrimal.

Essa abordagem envolve uma incisão vertical na frente da concha inferior ao longo da parede nasal lateral, logo atrás da abertura piriforme. Depois de levantar um retalho de mucosa sobre o osso, a parede ântero-medial do seio maxilar pode então ser removida anteriormente ao ducto nasolacrimal com a utilização de um osteótomo ou broca, permitindo assim o acesso direto ao seio maxilar.^{454,455} Após a operação, o retalho mucoso é recolocado e suturado com material absorvível. O acesso ao seio pode ser ainda mais alargado pela movimentação da concha inferior/parede medial do seio maxilar medialmente para a cavidade nasal.^{454,455} Acesso adicional pode ainda ser obtido através

da ampliação da abertura para o seio piriforme e parede anterior do seio maxilar, sendo que complicação como colapso da alar já foi descrito.⁴⁵³

A vantagem para esta técnica é o acesso direto à parede anterior do seio maxilar sem reposicionamento ou excisão do ducto nasolacrimal. Além disso, a concha nasal inferior/parede medial do seio maxilar pode retornar ao original estado anatômico no final do procedimento, reduzindo a morbidade funcional associada à remoção da parede nasal lateral.^{454,455} A abordagem do recesso pré-lacrimal é valiosa na remoção de pólipos antrocoanais recorrentes, tumores benignos e infecções fúngicas refratárias, além de ser útil nas abordagens das fossas pterigopalatina e infratemporal.⁴⁵³

10.2.10 Acessos estendidos ao esfenoidal

Algumas situações exigem uma abertura mais ampla do seio esfenoidal, como a rinossinusite fúngica esfenoidal ou osteoneogênese importante, para garantir o sucesso do tratamento.

O acesso estendido ao esfenoidal envolve a remoção de toda a parede anterior do seio, sendo o limite lateral a órbita, medial o septo nasal, superior a base do crânio e inferior o assoalho do seio esfenoidal que está ao nível do rebordo coanal.

Para evitar a lesão da artéria septal que cruza a parede anterior do esfenoidal, inferiormente ao óstio natural do seio, pode-se realizar um descolamento de retalho mucoso, expondo a parte óssea e permitindo sua retirada mantendo a mucosa e a artéria íntegras.

Casos mais extensos podem exigir que este procedimento seja feito de forma bilateral, com retirada de parte do septo nasal posterior e do rostrum do esfenoide para garantir uma abertura única bilateral.

10.2.11 Acessos Cirúrgicos Externos para Rinossinusites

O avanço da cirurgia endoscópica nasossinusal das últimas décadas fez com que os acessos cirúrgicos externos aos seios paranasais fossem gradativamente sendo abandonados, especialmente para o tratamento cirúrgico das rinossinusites. Basicamente, a principal indicação dos acessos cirúrgicos externos para rinossinusites consiste na impossibilidade de atingir a doença por via endonasal, especialmente em regiões laterais dos seios frontais e maxilares, em situações que a abertura das drenagens naturais não seja suficiente para o tratamento da doença.^{451,456}

Outra indicação dos acessos cirúrgicos externos para rinossinusites em tempos de cirurgia endoscópica nasossinusal são as complicações de rinossinusites agudas, como os abscessos subperiosteais não mediais (superiores, inferiores e laterais) e as osteomielites frontais e maxilares, também pela impossibilidade de atingir a doença por via endoscópica endonasal.⁴⁵⁷ Lembrando que estamos considerando somente as indicações de acessos cirúrgicos externos para tratamento das rinossinusites neste tópico.

Nas doenças inflamatórias, apesar de taxas de sucesso parecidas entre a cirurgia endoscópica nasossinusal e os acessos cirúrgicos externos, estas últimas devem ser consideradas a opção final para seu tratamento, devido à

sua maior morbidade em relação à primeira.⁴⁵⁶ Já para os abscessos subperiosteais não mediais, o acesso cirúrgico externo é o tratamento de escolha, visto que a via endoscópica endonasal não permite drenagem completa do abscesso na maior parte das vezes. Interessante ressaltar que, nestes casos, a adição da cirurgia endoscópica nasossinusal para drenagem sinusal não parece adicionar benefício à drenagem externa do abscesso subperiosteal não medial.⁴⁵⁸ Nas situações em que o cirurgião achar viável atingir o abscesso subperiosteal não medial por via endoscópica endonasal, este acesso pode ser realizado, desde que atinja e drene adequadamente o abscesso.⁴⁵⁹

10.3 Complicações cirúrgicas

As taxas de complicações cirúrgicas decorrentes da abordagem endoscópica têm reduzido substancialmente com a divulgação e melhor treinamento da técnica ao longo das últimas 4 décadas, partindo de 2-17%^{418,460} para menos de 1% na última década.^{461,462}

As complicações costumam ser classificadas em menores e maiores (**Quadro 10-5**). A maioria das séries de casos publicados reporta que as complicações mais frequentes são as menores, ou seja as menos graves. Casos de cirurgia revisional, com doença extensa, com alterações anatômicas da base do crânio e nasossinusais ou com deiscências relacionadas à doença ou a cirurgias prévias, são mais propensos a complicações.

Em caso de ocorrência de alguma dessas complicações no intra-operatório, devem ser imediatamente identificadas e reparadas, algumas vezes com apoio multidisciplinar envolvendo outras equipes como neurocirurgia, oftalmologia ou radiologia intervencionista. As complicações que ocorrerem no pós-operatório devem ser corrigidas conforme a gravidade e repercussão ao paciente.^{457,463-465}

10.4 Pós-operatório

10.4.1 Prognóstico pós-operatório

A predição de desfechos pós-operatórios por meio da presença de características clínicas e laboratoriais tem sido explorada há décadas em pacientes com RSC. Dentre as diferentes casuísticas avaliadas na literatura, as características mais comumente relacionadas a piores desfechos clínicos (qualidade de vida, sintomas, endoscopia nasal, olfato) estão: pior escore tomográfico antes da cirurgia, histórico de cirurgia nasossinusal prévia, asma, intolerância a AINEs, eosinofilia sérica e tecidual elevada, proteína catiônica eosinofílica sérica aumentada, entre outros.^{354,447,466-469}

A presença de tais características são fundamentais para alinhar as expectativas dos pacientes com as possibilidades de melhora, reforçando a importância da aderência ao tratamento e seguimento clínico em longo prazo.

10.4.2 Cuidados e curativos pós-operatórios

Os cuidados pós-operatórios da cirurgia endoscópica nasal visam promover uma adequada cicatrização da mucosa,

Quadro 10-5. Complicações cirúrgicas nasossinusais.

Complicações Menores	Complicações Maiores
Dor nos Dentes	Anosmia
Enfisema Orbitário Subcutâneo	Fístula Liquórica
Infecção Local	Hematoma Orbitário
Crostas Persistentes	Meningite
Sinéquias	Hemorragia Nasal Trans ou Pós-Operatória Grave (Vasos de Grande Calibre)
Epífora	Sangramento Intraorbitário Ou Intracraniano
Estenose do Óstio Natural de Drenagem	Alterações Visuais
	Trauma do Tecido Cerebral
	Morte

com o retorno do batimento mucociliar o mais precoce possível. Isso reduz infecções secundárias, sinéquias e os sintomas incômodos aos pacientes, como obstrução nasal, secreção e mal cheiro. Orientações gerais aos pacientes incluem o repouso relativo com a cabeceira elevada nas primeiras 24 a 48 horas e evitar assoar o nariz nos primeiros dias após a cirurgia, visando reduzir edema e sangramentos. Além disso, é importante informar que obstrução nasal e pequenos sangramentos podem ocorrer. Evitar exercícios físicos mais intensos nas primeiras 2 a 4 semanas também é importante e depende da extensão da cirurgia e das estruturas abordadas.

O retorno pós-operatório do paciente ambulatorialmente é essencial para avaliar possíveis infecções secundárias, hematomas, remoção de *splints* ou hemostáticos não absorvíveis, se necessário, e debridamento do sítio cirúrgico. O comprometimento da função mucociliar persiste por 3 a 12 semanas após a cirurgia, e a presença de sangue estagnado e muco pode atuar como meio de cultura para microrganismos, perpetuando uma resposta inflamatória. O debridamento reduz essa colonização, removendo secreção, coágulos, crostas, fragmentos ósseos e aderências, o que pode diminuir a inflamação pós-operatória e o potencial para formação de sinéquias e lateralização da concha média. O debridamento melhora os sintomas pós-operatórios dos pacientes e a aparência endoscópica de uma cavidade sinusal em cicatrização. Uma adequada anestesia tópica é fundamental para evitar traumas locais adicionais, reduzindo o desconforto do paciente e a formação de novas aderências.

O início do debridamento geralmente ocorre entre 5 a 10 dias após a cirurgia, com intervalos semanais ou a cada 2 semanas, variando conforme os sintomas do paciente, posição da concha média, formação de crostas, sinais de infecção e a severidade dos achados inflamatórios do pós-operatório.⁴⁷⁰ Em revisão sistemática, o debridamento pós-cirúrgico, quando comparado à não intervenção, reduziu a taxa de formação de sinéquias no pós-operatório, não

tendo diferença nos sintomas ou na qualidade de vida dos pacientes a longo prazo.⁴⁷¹ Além disso, estudos também sugerem que o debridamento mais agressivo e diário não é superior ao semanal ou a cada duas semanas, além de ser mais desconfortável.^{472,473}

Antes de iniciar o debridamento, é importante alertar e tranquilizar o paciente quanto à possibilidade de apresentar um reflexo vagal e hipotensão, além de reconhecer sinais de alerta como sudorese, palidez cutânea, tontura e até síncope. Nesses casos, se deve interromper o procedimento, posicionar o paciente com a cabeça para baixo e as pernas elevadas, verificar os sinais vitais e aplicar uma bolsa de gelo na testa.

A ABR recomenda que debridamentos pós-operatórios sejam realizados rotineiramente. Sua frequência e intensidade devem ser individualizadas.

10.4.3 Medicamentos orais pós-operatórios

O uso de antibióticos no pós-operatório imediato das cirurgias endoscópicas nasais é frequente. Em uma pesquisa realizada em 2018 pela Academia Americana de Rinologia, a maioria dos rinologistas (62,3%) utilizava de rotina antibióticos no pós-operatório de cirurgias endoscópicas nasais.⁴⁷⁴ A despeito desse uso rotineiro, faltam evidências robustas que suportem o uso dos antibióticos no pós-operatório. Em uma meta-análise publicada em 2021, Swords et al.,⁴⁷⁵ analisaram 1045 publicações, sendo incluídos 5 ensaios clínicos randomizados controlados. Os trabalhos não demonstraram superioridade do uso dos antibióticos *versus* placebo nos sintomas referidos pelos pacientes ou nos escores endoscópicos. Porém, é preciso lembrar que os trabalhos são heterogêneos quanto aos esquemas antibióticos empregados e duração de uso. Mesmo na presença de tamponamento ou *splint* nasal, o uso de antibióticos é questionável na literatura. Infelizmente não há trabalhos que comparem os desfechos dos pacientes com tampões nasais ou *splints*, com e sem o uso de antibioticoterapia após cirurgia nasal. Os estudos avaliam o tempo de duração dos antibióticos, sem demonstrar aumento das taxas de infecção local. A Síndrome do choque tóxico é rara após cirurgia nasal (16,5 casos para 100.000).⁴⁷⁶

A ABR NÃO recomenda que antibióticos sejam utilizados rotineiramente no pós-operatório imediato de CENS para RSC. Em pacientes com sinais de infecção ativa (secreção purulenta intraoperatória), o tratamento antimicrobiano deve ser guiado por cultura.

Uma metanálise sobre o uso de macrolídeos no pós-operatório não evidenciou melhora dos sintomas e em escores de qualidade de vida (SNOT-22) em relação a placebo, porém, demonstrou a possibilidade de melhora dos escores endoscópicos em análise de subgrupo.⁴⁷⁷ Outra metanálise investigando fatores preditivos de boa resposta ao uso de macrolídeos em RSC demonstrou melhores resultados no subgrupo sem pólipos nasais em comparação a com pólipos, no subgrupo meia-dose em comparação a dose muito baixa, e na utilização por 24 semanas em comparação a 8-12 semanas.⁴⁷⁸ Já Bezerra et al. (2021) utilizaram macrolídeo em meia-dose em pacientes com RSCcPN com

falha no tratamento clínico-cirúrgico e obtiveram melhores resultados no subgrupo com IgE sérica baixa.⁴⁷⁹

Em virtude das poucas evidências sobre a utilização de macrolídeos no pós-operatório, não há certezas sobre sua segurança a longo prazo, nem tampouco sobre as características fenotípicas ou demográficas relacionadas à predição de respostas dessa terapia.

A ABR considera como opção o uso de macrolídeos em baixa dose e longo prazo nos pacientes com RSC em pós-operatório tardio, especialmente nos sem pólipos e com IgE baixa, e com falha aos corticosteroides.

Os corticosteroides orais são comumente prescritos no pós-operatório imediato de pacientes com RSC devido ao seu potencial anti-inflamatório, porém são medicações com risco de efeitos colaterais diversos. Em uma revisão sistemática com metanálise de 2016,⁴⁸⁰ evidenciou-se que o uso de corticosteroides sistêmicos no pós-operatório não melhorou os sintomas dos pacientes. Porém, houve melhora no escore endoscópico e na taxa de recorrência de pólipos em pacientes com RSC e pólipos nasais. Em 2021, Chang et al.⁴⁸¹ conduziram um ensaio clínico randomizado avaliando o uso do corticosteroide oral no pós-operatório de pacientes com RSC sem pólipos nasais, mostrando que não houve melhora dos sintomas nem dos escores endoscópicos, quando comparado ao grupo placebo. Como os trabalhos em geral são heterogêneos e com amostras pequenas, se sugere que mais estudos sejam conduzidos para comprovar o benefício dessa estratégia.

A ABR recomenda que o emprego dos corticosteroides orais no pós-operatório imediato deva ser criterioso e individualizado. Em pacientes com RSCcPN, o corticosteroide oral pode ser utilizado como medicamento de resgate no pós-operatório tardio, respeitando o limite de dois ciclos curtos por ano.

10.4.4 Lavagem nasal com solução salina

A lavagem nasal com solução salina apresenta mecanismos de ação que explicam a sua importância no pós-operatório de CENS, como limpeza do muco e das crostas e diminuição do edema da mucosa. Por estes motivos, é recomendada em pós-operatório de CENS, melhorando sintomas e endoscopia nasal, devendo ser introduzida precocemente, idealmente após 24-48 horas da cirurgia.^{3,4,482}

As soluções salinas podem variar quanto à tonicidade, sendo isotônicas (0,9%) ou hipertônica (2 ou 3%), com maior potencial de eventos adversos com as soluções hipertônicas, como desconforto e ardência. Além disso, podem variar quanto ao pH, devendo apresentar idealmente pH neutro ou levemente alcalino (pH entre 7 e 9), pois soluções tamponadas são melhor toleradas.^{55,483} Não há consenso em relação à tonicidade ideal. Um estudo comparou lavagem com solução salina isotônica, hipertônica e ringer lactato em pacientes com RSC em pós-operatório imediato de CENS (6 semanas) e observou redução significativa no SNOT-22 e na escala visual analógica nos pacientes que utilizaram lavagem com ringer lactato comparado às outras duas soluções.⁴⁸⁴ Por outro lado, uma revisão sistemática com metanálise não encontrou diferenças nos escores de sintomas e endoscópico ao comparar a lavagem com

solução salina isotônica, hipertônica e ringer lactato em pós-operatório de CENS.⁴⁸⁵

A lavagem nasal com alto volume promove maior distribuição aos seios paranasais operados do que o spray nasal.⁴³³ Apesar disso, não há dados que comprovem que a lavagem nasal com alto volume seja mais eficaz do que o baixo volume em pós-operatório imediato. Estudos que compararam a garrafa compressível (*squeeze bottle*) com o spray nasal em pós-operatório recente de CENS demonstraram melhora significativa do SNOT-22 e da endoscopia nasal com ambos os dispositivos.^{486,487} Apesar da escassez de estudos, a experiência clínica mostra que os dispositivos de alto volume (como o *squeeze bottle*, o neti pot e o bico nozzle) são boa opção para pacientes em pós-operatório de CENS, pela adequada penetração nos seios paranasais recém-operados e ação mecânica mais acentuada na remoção de debris. Além disso, os dispositivos de baixa pressão (como o neti pot) apresentam menos eventos adversos, como otalgia e plenitude aural. No Brasil, o uso da seringa é amplamente difundido e pode ser considerada de alto volume quando instalados mais do que 60 mL, e apresenta equivalente penetração nos seios paranasais comparada ao *squeeze bottle* no pós-operatório quando a sutura das conchas médias é realizada durante a cirurgia (ponto de Bolger).²⁴²

Portanto, a lavagem nasal com solução salina deve ser adotada no pós-operatório imediato de CENS e o dispositivo deve ser escolhido de forma individualizada, sendo acessível e confortável para o paciente, com preferência para os dispositivos de alto volume e baixa pressão. A frequência da lavagem nasal deve ser maior nos primeiros dias de pós-operatório (em geral de 4 a 6 vezes ao dia) e reduzida gradativamente a depender da intensidade dos sintomas. Além disso, a forma correta de aplicação e a limpeza do dispositivo devem ser orientadas ao paciente, garantindo a segurança e a adesão ao tratamento.

A ABR recomenda que lavagens nasais com solução salina sejam empregadas rotineiramente no período pós-operatório das CENS, idealmente com alto volume.

10.4.5 Lavagem nasal em alto volume com corticosteroide

Apesar do papel da lavagem nasal em alto volume com corticosteroide no controle da RSC em pacientes operados ser amplamente conhecido e difundido, promovendo a melhora dos sintomas e da endoscopia nasal no longo prazo,^{488,489} poucos estudos avaliaram o efeito da lavagem nasal em alto volume com corticosteroide no período pós-operatório imediato de CENS.

A budesonida e a mometasona são os corticosteroides mais utilizados. A superioridade clínica e endoscópica da lavagem nasal em alto volume com 2 mg de mometasona comparada à mometasona spray foi observada em pacientes submetidos à CENS e acompanhados por 12 meses, assim como a superioridade endoscópica da lavagem nasal em alto volume com 1 mg de budesonida comparada a lavagem nasal com solução salina foi evidenciada em seguimento pós-operatório de 3 meses de CENS.^{489,490}

No Brasil, com o objetivo de contornar o alto custo das formulações comerciais da budesonida e da mometasona para a lavagem em alto volume, Kosugi et al. introduziram

a budesonida manipulada a 1% em gotas, demonstrando resultados expressivos na melhora endoscópica e na melhora clínica subjetiva com a lavagem nasal em alto volume com a budesonida manipulada comparada ao corticosteroide em spray em pacientes operados, com melhores resultados para a dose diária de 1 mg (2 gotas/dia).^{53,491}

A ABR recomenda o uso de lavagem nasal em alto volume com corticosteroide no período pós-operatório imediato e tardio nos pacientes com RSCcPN, sendo opção para os demais casos. A depender do controle clínico com seu uso, a frequência ou a dosagem pode ser reduzida ou substituída por corticosteroide intranasal em spray,

10.4.6 Xilitol

Estudos que analisaram a eficácia da lavagem nasal com xilitol 5% (12g de xilitol em 240 mL de água) em pacientes com RSC em seguimento tardio de CENS relataram melhores resultados com xilitol comparado à solução salina em reduzir o SNOT-22 e na melhora dos sintomas.^{492,493} Um estudo brasileiro mais recente comparou a lavagem em alto volume com xilitol com a lavagem em alto volume com solução salina utilizadas durante 30 dias em 52 pacientes em pós-operatório imediato de CENS e encontrou melhora significativa dos sintomas de dor e sintomas nasais no grupo xilitol (avaliados pela escala visual analógica, SNOT-22 e questionário NOSE [*Nasal Obstruction Symptom Evaluation*]).³²³

Apesar de poucos estudos, a ABR recomenda que a adição de xilitol para a lavagem nasal em alto volume deva ser considerada no pós-operatório imediato de CENS. Na RSCsPN (não tipo 2), a lavagem nasal com adição de xilitol pode ser considerada como opção de tratamento em longo prazo.

10.4.7 Antibiótico Intranasal

A aplicação de antibiótico tópico nasal não se mostrou mais eficaz do que o placebo em melhorar os sintomas da RSC, além de causar irritação, epistaxe e resistência bacteriana.^{3,4} Um ensaio clínico randomizado incluindo 321 pacientes em pós-operatório imediato de CENS avaliou o uso tópico de antibiótico comparado ao antibiótico oral (grupo estudo: esponja absorvível embebida em bacitracina; grupo controle: esponja absorvível embebida em solução salina + antibiótico oral) e não houve diferenças na taxa de infecção pós-operatória, porém o estudo não teve grupo controle sem antibióticos.⁴⁹⁴

A ABR não recomenda o uso de antibiótico tópico no pós-operatório imediato de CENS.

10.4.8 Descongestionante Intranasal

O descongestionante nasal não foi superior ao placebo (xilometazolina vs. solução salina em spray) em melhorar o escore de sintomas (obstrução nasal, rinorreia, dor, alteração de olfato e sangramento) em estudo que avaliou 47 pacientes em 10 dias de pós-operatório de CENS.⁴⁹⁵ Pelos riscos já bem documentados do uso desta droga, como rinite medicamentosa e piora da obstrução nasal, os descongestionantes tópicos não devem ser utilizados rotineiramente no pós-operatório de CENS, inclusive com

recomendação contra para seu uso nos principais consensos internacionais.^{3,4}

A ABR não recomenda o uso de descongestionantes intranasais no pós-operatório imediato de CENS.

10.4.9 Outros componentes

Baby shampoo: é uma solução antisséptica. Estudos que analisaram a eficácia do baby shampoo comparado a solução salina, incluindo estudo diretamente no pós-operatório, não observaram diferenças entre os tratamentos, mas relataram mais efeitos colaterais e interrupção no tratamento com o baby shampoo.^{496,497} Além disso, o baby shampoo provocou obstrução nasal e alteração de olfato em indivíduos saudáveis.⁴⁹⁸ Assim sendo, seu uso em pós-operatório de CENS não é recomendado.

Mel: um estudo comparou lavagem nasal com adição de mel Manuka à lavagem com solução salina em 30 dias de pós-operatório e não encontrou diferenças significativas no SNOT-22, endoscopia nasal e cultura bacteriana entre os grupos.⁴⁹⁹ Pela baixa qualidade das evidências, a adição de mel à lavagem salina não é recomendada no pós-operatório de CENS.

Hialuronato de sódio: é um polissacarídeo natural (sal sódico do ácido hialurônico). Ensaio clínico randomizado que avaliou 56 pacientes com RSC sem pólipos em pós-operatório de CENS (3 e 6 semanas), comparando lavagem nasal com adição de hialuronato de sódio à lavagem nasal com solução salina, encontrou resultado significativamente melhor na 3ª semana no questionário NOSE e no escore de sintomas no grupo hialuronato de sódio, porém não encontrou diferença entre os tratamentos após 6 semanas.⁵⁰⁰ Assim, apesar de poucos estudos, a adição de hialuronato de sódio à lavagem nasal com solução salina pode trazer um efeito positivo no pós-operatório imediato de CENS.

Dexpantenol: é um análogo do ácido pantotênico com potencial efeito na cicatrização. Um estudo analisou o uso de dexpantenol spray comparado à solução salina em spray em 50 pacientes em pós-operatório (durante 6 semanas) e não observou diferenças significativas nos sintomas e na endoscopia nasal entre os tratamentos, porém houve melhora no transporte mucociliar com o dexpantenol. Pela escassez de estudos, não há recomendação para o uso de dexpantenol em pós-operatório de CENS.⁵⁰¹

A ABR não recomenda a adição destes componentes alternativos à lavagem nasal de alto volume no pós-operatório imediato da CENS.

10.4.10 Stents com liberação de corticosteroide

Apesar de várias opções clínicas e cirúrgicas para o tratamento da RSCcPN, nenhuma delas apresenta ainda uma resolução completa do problema, existindo uma porcentagem de pacientes resistentes a todas as opções apresentadas.^{3,4} A forma de administração, o veículo

da medicação, custo total do tratamento e os efeitos colaterais são sempre considerados. Diante disso, e com o avanço tecnológico da indústria farmacêutica, uma nova opção vem sendo apresentada e usada nos EUA desde 2011: uso de implantes com corticosteroides de liberação lenta. Essa opção ainda não tem aprovação pela ANVISA no Brasil. Nas últimas atualizações de seus respectivos consensos, o EPOS2020⁴ e o ICAR-RS-2021³ trazem o uso de implantes de corticosteroides tópicos como benéficos para o tratamento da RSCcPN, com nível de evidência 1A.

Desde 2011, o Propel[®] está liberado pelo FDA para ser usado em humanos por ter mostrado eficácia e segurança nos mais de 140 pacientes estudados em 11 centros dos EUA.^{502,503} O Propel[®] é um *stent* que se diferencia dos outros produtos por ser um dispositivo biodegradável com liberação de corticosteroide. Ao longo de 90 dias, os implantes reduziram significativamente a taxa de reestenose/oclusão e a necessidade de intervenções pós-operatórias quando comparados com a cirurgia isoladamente. Além de outros benefícios, como diminuição da formação de pólipos, das sinéquias e do edema das mucosas dos seios paranasais, desempenhando um papel importante no tratamento de pacientes com RSCcPN recorrente após cirurgia sinusal.⁵⁰⁴

Mais recentemente, um implante sinusal maior de segunda geração, com maior teor de corticosteroides e maior duração de liberação do medicamento do que seu antecessor, foi aprovado pelo FDA para tratamento em consultório de RSCcPN em pacientes com CENS prévia, como alternativa à revisão de cirurgia para tratar a recorrência de pólipos: SINUVA[™] Sinus Implant e recebeu do FDA aprovação em dezembro de 2017 para tratamento em consultório de RSCcPN recorrente.⁵⁰⁵ A segurança e eficácia do implante em consultório foram demonstradas por vários estudos clínicos.^{506,507}

Em 2021, Rivelli et al.,⁵⁰⁸ um grupo do Brasil, publicaram um estudo utilizando nanofibras poliméricas biodegradáveis contendo furoato de mometasona como uma nova abordagem para administração de medicamentos para tratar a RSCcPN, fornecendo administração controlada de esteroides à mucosa nasossinusal. Em testes *in vivo*, o nível de inflamação na mucosa dos animais que receberam a nanofibra com furoato de mometasona foi menor do que aqueles que receberam as nanofibras sem a droga. A análise histopatológica mostrou que as nanofibras poliméricas contendo mometasona são um método seguro quando aplicado topicamente na mucosa nasossinusal, abrindo um novo horizonte no tratamento da RSCcPN.⁵⁰⁸

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2024 sugeriu que os implantes com corticosteroides no meato médio melhoram os resultados da CENS, diminuindo as taxas de formação de aderência, intervenções médicas e cirúrgicas pós-operatórias, RSCcPN recorrente e inflamação, sem ter impacto negativo significativo no período pós-operatório imediato. Contudo, mais pesquisas são necessárias sobre os impactos a longo prazo.⁵⁰⁹

11. Biológicos no tratamento da Rinossinusite Crônica

Os medicamentos biológicos voltados para a inflamação do tipo 2 vêm mudando a forma de tratamento dos pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN). Especialmente para os casos graves e de difícil controle, esses medicamentos trouxeram uma nova realidade para esse grupo de pacientes, permitindo tratar com eficácia e segurança doenças extensas e que não eram completamente controladas com a estratégia habitual de cirurgia e medicamentos tópicos. Porém, o alto custo dos biológicos faz com que sua indicação deva ser criteriosa, de forma a não onerar em demasia um sistema que já é sobrecarregado, mas ao mesmo tempo não deixando de ser indicado para aqueles que realmente necessitam.

Os biológicos são moléculas de alto peso molecular com estrutura complexa, produzidas em organismos ou cultura de células vivas, e que atuam no sistema imune, compreendendo várias classes: vacinas, soros, imunoglobulinas, anticorpos monoclonais, proteínas de fusão e citocinas humanas.^{186,510,511}

Atualmente existem três biológicos com indicação para RSCcPN pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (omalizumabe, mepolizumabe e dupilumabe), e mais dois que têm sido estudados para RScPN, com potencial para uso em um futuro breve. Estes cinco serão discutidos abaixo:

11.1 Biológicos disponíveis para o tratamento da RSCcPN

11.1.1 Omalizumabe

O omalizumabe foi o primeiro biológico usado para doenças inflamatórias do tipo 2, tendo sido aprovado pelo FDA (*Federal Drug Administration*) em 2003. No Brasil, o omalizumabe foi aprovado pela ANVISA para uso em RSCcPN em 2021, e no mesmo ano ele foi incorporado pelo SUS (via CONITEC) para o tratamento de asma alérgica moderada-persistente, não controlada com corticosteroides inalatórios.

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE e tem como ação ligar-se à IgE circulante livre, inibindo a ligação desta ao receptor de IgE de alta afinidade, diminuindo os níveis de IgE livre. Secundariamente, o omalizumabe leva a uma diminuição nos receptores de IgE nos mastócitos, basófilos e células dendríticas.⁵¹²

Os estudos POLYP 1 e POLYP 2, ensaios clínicos randomizados duplo-cego e controlados por placebo de fase 3 e multicêntricos, alcançaram os co-desfechos primários com melhorias na pontuação de pólipos nasais (EPN) e na pontuação de congestão nasal (ECN) em comparação com o placebo, porém apenas no POLYP 1, o EPN foi estatisticamente significativo, a mudança média na EPN foi

de -1,08 para o grupo tratado com omalizumabe contra 0,06 para o placebo ($p < .0001$).⁵¹³

Há apenas um estudo clínico randomizado, controlado, prospectivo e cego, avaliando o uso do omalizumabe em pacientes com rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) por um período de 6 meses. Todos os pacientes foram submetidos a cirurgia endoscópica nasossinusal, podendo representar um viés importante. Essas limitações do estudo sugerem que estudos adicionais com períodos de acompanhamento mais longos e sem cirurgia adjuvante são necessários para estabelecer diretrizes de tratamento mais robustas para RSFA.⁵¹⁴

O ensaio EVEREST é o primeiro estudo multicêntrico de fase 4, randomizado (1:1), duplo-cego, controlado e *head-to-head* em biológicos comparando dupilumabe e omalizumabe. Ainda está na fase de coleta de pacientes e o objetivo será comparar a eficácia e segurança ao longo de 24 semanas de tratamento em pacientes com RSCcPN grave e asma associada.⁵¹⁶

A dose recomendada de omalizumabe depende da concentração de IgE e do peso do paciente, variando, em adultos, de 75 a 600 mg por dose, em regime a cada 2 ou 4 semanas.

Os eventos adversos mais comuns são cefaleia, tontura, dor abdominal, artralgia, e reações no local da injeção. Menos frequentemente, foram descritos faringite, laringoedema, tosse, brocoespasmo alérgico, síncope, diarreias, náuseas, urticária, angioedema, parestesia, sonolência, mialgia, lúpus eritematoso sistêmico, trombocitopenia idiopática ou reação anafilática ao medicamento.

A ABR considera o omalizumabe como opção em pacientes com mais de 18 anos com RSCcPN, especialmente atópicos e com elevação da IgE, e que tenham persistência dos sintomas nasossinusais após o tratamento clínico e cirúrgico otimizado.

11.1.2 Mepolizumabe

O mepolizumabe foi aprovado em 2017 pela ANVISA como tratamento complementar de manutenção da asma eosinofílica grave em pacientes adultos. Em 2021, foi incluído como tratamento para os pacientes com asma eosinofílica grave segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Em 2022, a ANVISA aprovou o uso também para RSCcPN refratário ao tratamento clínico ou cirúrgico.

Mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1, kappa), dirigido à interleucina-5 humana (IL-5) com elevada afinidade e especificidade. Mepolizumabe inibe a ligação da IL-5 ao seu receptor expresso na superfície celular do eosinófilo, inibindo assim a sinalização da IL-5 e reduzindo a produção e sobrevivência dos eosinófilos.⁵¹⁷

O estudo SYNAPSE é um ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que reportou no grupo mepolizumabe uma melhora estatisticamente significativa na pontuação total de pólipos nasais, assim como menor necessidade de cirurgias nasais e menor uso de corticosteroides sistêmicos.⁵¹⁷

Em 2023, foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e de vida real em um único centro, envolvendo 55 pacientes com RSCcPN grave tratados com mepolizumabe. A maioria dos pacientes (89%) tinha asma e 51% apresentavam doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA). O estudo apresentou melhora significativa na pontuação endoscópica de pólipos nasais (EPN), escala analógica visual (EVA) de sintomas, teste de resultados sinonasais (SNOT-22), teste de controle da asma (TCA), células eosinófilas no sangue e menor uso de corticosteroide.⁵¹⁸

Em pacientes com RSCcPN grave associado a níveis elevados de eosinófilos séricos, o mepolizumabe apresenta um perfil de segurança maior, por ser capaz de reduzir a eosinofilia.⁵¹⁹ Não há um padrão definido sobre qual é o número de eosinófilos séricos a ser considerado, podendo variar de 1.000 a 1.500 eosinófilos/ μ L.

Além do uso para RSCcPN grave, o mepolizumabe também tem eficácia para GEPA. O estudo MIRRA (ensaio multicêntrico, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, fase 3) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do mepolizumabe (injeção subcutânea de 300 mg a cada 4 semanas) em combinação com terapia com corticosteroide oral em pacientes com GEPA (granulomatose eosinofílica com poliangite) recidivante ou refratária. Os resultados do estudo demonstraram que, em comparação com o placebo, o tratamento com mepolizumabe reduziu significativamente a contagem de eosinófilos, induziu uma proporção maior de pacientes em remissão e manteve a remissão por um período mais longo com recaídas reduzidas. Além disso, a dose de corticosteroide oral foi reduzida com sucesso no grupo mepolizumabe, e 18% dos pacientes no grupo mepolizumabe alcançaram remissão livre de corticosteroides durante as semanas 48 e 52.⁵²⁰ Com base nestes resultados, o mepolizumabe foi recomendado para a indução de remissão em pacientes com GEPA recidivante ou refratária, sem risco de manifestações que envolvam órgãos vitais ou risco de vida, e pacientes já com remissão, para manutenção.³⁷⁰

A dose recomendada de mepolizumabe é de 100 mg a cada 4 semanas para pacientes com RSCcPN, e de 300 mg a cada 4 semanas para pacientes com GEPA.

O evento adverso mais comum com o mepolizumabe é a dor de cabeça, seguido por mialgia, infecções (faringite, em pulmão ou trato urinário), dor abdominal, dor nas costas, febre, eczema, reações no local da injeção, ou reações alérgicas sistêmicas. Anafilaxia é um evento adverso muito raro, mas potencialmente grave, e precisa ser alertado aos pacientes em uso dessa medicação.

A ABR considera o mepolizumabe como opção em pacientes adultos com RSCcPN grave e persistência dos sintomas nasossinusais após o tratamento clínico e cirúrgico. É indicado também para pacientes adultos com GEPA recidivante ou refratária ao tratamento com corticosteroide oral.

11.1.3 Dupilumabe

Dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano, inibidor da subunidade alfa do duplo receptor de interleucina 4 (IL-4R α). O bloqueio desse receptor inibe a ação de duas citocinas chaves na inflamação tipo 2, IL-4 e IL-13, que atuam na síntese de IgE, liberação de eosinófilos, secreção de muco e remodelamento das vias aéreas.

Dupilumabe foi inicialmente aprovado pela ANVISA para dermatite atópica e asma, e em 2020, liberado para RSCcPN. Os estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados com placebo, fase 3, LIBERTY NP SINUS-24 e SINUS-52, acompanharam 276 e 448 pacientes, por 24 e 52 semanas, respectivamente, e avaliaram a eficácia e segurança deste biológico. Em ambos os estudos, Dupilumabe reduziu o tamanho dos pólipos nasais (EPN - de 6 para 1), a pontuação do SNOT-22 (de 58 para 11 pontos) e a opacificação sinusal à tomografia de seios paranasais, além de melhorar o olfato ao final de 1 ano do seguimento, quando comparado ao placebo. Necessitaram descontinuar o tratamento devido aos eventos adversos (artralgia e eosinofilia persistente) 4% dos pacientes no SINUS-24 e 11% no SINUS-52.⁵²¹ Os resultados validaram o uso do Dupilumabe para pacientes com RSCcPN refratária, confirmando a eficácia e a segurança do medicamento.

O estudo DUPIREAL, multicêntrico italiano fase IV, de vida real, também corrobora os achados de eficácia e segurança de Dupilumabe. Um total de 648 pacientes foram acompanhados com o uso deste biológico ao longo de 12 meses. Observou-se diminuição no tamanho dos pólipos (EPN de 6 para 1), redução da pontuação do SNOT-22 (58 para 11 pontos), e melhora significativa do olfato (Sniffin'Sticks de 4 para 12) no decorrer do seguimento. Houve interrupção do tratamento em 26 pacientes, 20 devido a resposta insatisfatória e 6 por eventos adversos (hipereosinofilia persistente e artralgia).⁵²²

Assim como não há um biomarcador ideal que direcione a escolha do biológico, também não existem estudos publicados *head-to-head* entre eles. Comparando indiretamente os desfechos nos ensaios clínicos randomizados com dupilumabe e omalizumabe, verificou-se que o primeiro apresentou superioridade nos quesitos tamanho dos pólipos, congestão nasal, olfato e sintomas, sendo mais significativo nos casos de DREA.⁵²³ Outra comparação indireta entre os 3 biológicos aprovados atualmente para RSCcPN, verificou eficácia entre os 3, com pequenas diferenças.⁵²⁴

Uma dúvida quanto ao uso de biológicos é a possibilidade de espaçamento em casos de controle clínico da doença. Estudo de vida real em coorte prospectiva holandesa acompanhou 131 pacientes que utilizaram Dupilumabe a cada 2 semanas (2W), por 24 semanas. Para aqueles que apresentaram resposta moderada a excelente, o intervalo entre as doses foi aumentado para 4 semanas (4W). Para fins de comparação com o estudo pivotal, os parâmetros de avaliação foram semelhantes, porém acrescentado olfatometria (Sniffin'Sticks-12) e teste de controle de asma (TCA), quando aplicável. Os escores médios de todos os desfechos apresentaram melhora, tanto no grupo com a dosagem padrão (2W), quanto naquele em que houve o espaçamento (4W).⁵²⁵ Há ainda a necessidade de estudos adicionais que corroborem para a prática de aumento do intervalo de doses em casos de controle clínico da RSCcPN.

Outra dúvida existe em relação ao efeito adjuvante do Dupilumabe à cirurgia, ou de estudos comparativos entre os dois tratamentos. Em uma revisão sistemática, que analisou 5 ensaios clínicos randomizados (n= 1748 pacientes), se verificou que tanto os biológicos quanto a CENS apresentaram melhora nos desfechos qualidade de vida e sintomas, sendo que Dupilumabe foi superior a cirurgia no SNOT-22 no período de um ano. A CENS foi melhor no critério de congestão nasal durante período inicial, até 6 meses, sendo ultrapassada por Dupilumabe após 1 ano. Na avaliação de melhora do olfato, Dupilumabe foi superior aos outros biológicos e a CENS.^{525,526}

A dose recomendada é de 300 mg a cada 2 semanas .

São eventos adversos comuns com o dupilumabe: hipereosinofilia sistêmica, conjuntivite e ceratite (podendo levar a turvação visual), herpes oral, artralgia e reações no local da injeção. Eventos mais raros incluem erupção facial, ceratites mais graves, olho seco e, de forma mais grave, mas também rara, pode ocorrer anafilaxia, angioedema e reações de doença do soro (reação de hipersensibilidade caracterizada por febre, urticária, artrite, artralgia, nefrite e outros sintomas sistêmicos).

A hipereosinofilia observada com o uso de Dupilumabe costuma ser transitória. Em estudo de análise post-hoc,⁵²⁷ especificando os estudos com pacientes com RSCcPN, houve aumento transitório de eosinofilia sérica em até 16 semanas de uso, seguida de queda do mesmo após. Níveis acima de 1.500 eosinófilos/ μL durante o uso do Dupilumabe foram mais frequentemente observados em pacientes com eosinofilia basal acima de 500 eosinófilos/ μL . Padrão semelhante foi observado nos estudos para asma e para GEPA. Em menos do que 1% dos pacientes, a hipereosinofilia transitória no geral esteve relacionada a sintomas graves, o que implicou na descontinuidade do medicamento.

A ABR considera o dupilumabe como opção em pacientes adultos com RSCcPN e persistência dos sintomas nasossinusais após o tratamento clínico e cirúrgico adequado.

11.2 Biológicos ainda em estudo (sem aprovação para RSCcPN)

11.2.1 Benralizumabe

Benralizumabe foi o segundo anti-IL-5 aprovado no Brasil para asma eosinofílica grave em pacientes com 18 anos ou mais. É um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1 κ) que tem como alvo a subunidade alfa do receptor de IL-5, resultando em apoptose de eosinófilos e basófilos via citotoxicidade dependente de anticorpos e menor formação dessas células.⁵²⁸

O estudo de fase III, OSTRO, avaliou a eficácia do benralizumabe em pacientes com RSCcPN sem melhora após uso de corticosteroides intranasais por pelo menos quatro semanas e com histórico de uso de corticosteroides orais ou cirurgia prévia. O regime posológico incluiu três doses subcutâneas de 30 mg de benralizumabe administradas inicialmente a cada quatro semanas, que foram depois estendidas para cada oito semanas nas cinco doses subsequentes. A dose final foi administrada na semana 48. A pontuação média total dos pólipos nasais (EPN) mostrou

uma diferença entre os grupos de -0,570 quando comparado com o placebo ($p < 0,001$) e uma pontuação média quinzenal de obstrução nasal entre os grupos de -0,270 com $p = 0,005$ na semana 40. No entanto, a redução média de 5,21 pontos no SNOT-22 às 40 semanas em comparação com o placebo não foi estatisticamente significante ($p = 0,81$). No geral, a redução se manteve substancial na semana 56, oito semanas após a última dose do tratamento ($p = 0,02$).⁵²⁹ Com base nos resultados deste ensaio, o FDA rejeitou a aprovação da licença para benralizumabe no tratamento de RSCcPN.

Aguardam-se mais dados de vida real para determinar se as melhorias estatísticas observadas são clinicamente significativas. Em paralelo, um novo ensaio de fase III denominado ORCHID está atualmente em andamento para avaliar a segurança e eficácia do benralizumabe em comparação com placebo em pacientes com RSCcPN (clinicaltrials.gov, NCT04157335). Espera-se que o estudo ORCHID seja concluído em 2025, e avaliará os resultados primários ao longo de 56 semanas, diferentemente das 40 semanas conduzidas no OSTRO.⁵²⁹ Além disso, enquanto o estudo OSTRO incluiu pacientes com pólipos nasais, independentemente da contagem sanguínea de eosinófilos, o estudo ORCHID incluiu apenas pacientes com contagem sanguínea de eosinófilos $> 2\%$ ou $\geq 150/\mu$ (clinicaltrials.gov, NCT04157335).

Cabe salientar que em pacientes com asma eosinofílica grave que apresentam RSCcPN como comorbidade, benralizumabe se mostra eficaz e seguro. O estudo ANDHI avaliou a eficácia do benralizumabe, tendo como desfecho principal o impacto na QVRS, taxa de exacerbação e função pulmonar, com análise post-hoc específica dos pacientes com RSCcPN como comorbidade. Trata-se de um estudo de fase IIIb, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo em adultos (18-75 anos de idade) com asma eosinofílica grave com pelo menos duas exacerbações no ano anterior, apesar de altas doses de corticosteroide inalado + controladores adicionais, com contagem de EOS de pelo menos 150 células/ μL e uma pontuação do questionário de controle de asma 6 (ACQ-6) de 1,5 ou mais. A medida de eficácia primária foi a taxa de exacerbação anual da asma. Dentre as medidas de eficácia secundária estava o SNOT-22, o qual foi avaliado somente naqueles pacientes que apresentavam diagnóstico clínico de RSCcPN.⁵³⁰ No estudo ANDHI foram incluídos 656 pacientes para receber benralizumabe (n=427) ou placebo (n=229). O benralizumabe reduziu significativamente o risco de exacerbação de asma em comparação com placebo, e houve melhora estatisticamente significativa em relação à linha de base até a semana 24 na pontuação total do SNOT-22.⁵³⁰ Esses dados foram confirmados, posteriormente, em estudos de vida real.⁵³¹⁻⁵³³

As reações adversas mais comuns são cefaleia, faringite, febre, reações no local de injeção e reações de hipersensibilidade (coceira e irritação na pele). Reações alérgicas mais graves podem ocorrer, inclusive de anafilaxia.

O benralizumabe não tem indicação atual para o tratamento específico de RSCcPN, mas sim para tratamento de asma eosinofílica grave, em pacientes adultos.

11.2.2 Tezepelumabe

Tezepelumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia a linfopietina do estroma tímico (TSLP),

que é uma citocina originária de células epiteliais e serve como indutor de vias pró-inflamatórias. A TSLP tem sido identificada em processos fisiopatológicos associados à asma grave e RSCcPN. O tezepelumabe foi avaliado nos estudos de fase III, nomeados NAVIGATOR e SOURCE.^{534,535}

A análise post hoc de pacientes com RSCcPN que participaram do estudo NAVIGATOR demonstrou, na semana 52, uma redução média de 21 pontos no SNOT-22 em pacientes que receberam tezepelumabe.⁵³⁵ Um estudo de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado, denominado WAYPOINT está atualmente em andamento para avaliar a eficácia de tezepelumabe especificamente para o tratamento da RSCcPN (clinicaltrials.gov, NCT04851964).

As reações adversas mais comuns são faringite, artralgia, reações no local de injeção e reações de hipersensibilidade (coceira e irritação na pele). Reações alérgicas mais graves podem ocorrer, inclusive de anafilaxia.

O tezepelumabe também não tem indicação atual para o tratamento específico de RSCcPN, mas sim para tratamento de asma grave, em pacientes acima de 12 anos de idade.

11.3 Quando indicar um biológico para RSC?

Em 2024, com o intuito de auxiliar os médicos na indicação de biológicos para a RSC, a Academia Brasileira de Rinologia publicou a versão atualizada das suas Diretrizes, contendo um escore idealizado e testado pelos seus autores.¹⁸⁶ O escore determina qual paciente tem indicação mais precisa para o uso dos biológicos, e é baseado:

- 1) no impacto da doença na qualidade de vida do paciente;
- 2) na extensão da doença nasossinusal;
- 3) na presença de comorbidades com inflamação do tipo 2 (como asma e DREA);
- 4) na presença de biomarcadores que definam a presença de inflamação do tipo 2.

Considera-se ainda que, para que o paciente possa ser elegível ao uso de biológicos, duas condições são essenciais:

- a presença de RSCcPN;
- e que tenha sido submetido a uma cirurgia apropriada prévia (ou contra-indicação absoluta ao procedimento cirúrgico).

Após confirmada a presença dos dois critérios acima, o escore abaixo deve ser aplicado (**Quadro 11-1**).

Este escore considera 11 parâmetros, com pontuações de acordo com o critério, e o paciente pode obter pontuação que varia de 0 a 25 pontos. Para o processo de validação inicial, 58 pacientes foram incluídos no questionário - 29 com indicação e 29 sem indicação pelos experts), e foram aplicados testes estatísticos para avaliar a sensibilidade do escore e a pontuação ideal para distinguir um grupo do outro. A nota de corte considerada ideal foi de 14 pontos (curva ROC com AUC 0,9828, sensibilidade de 0,96 e especificidade de 0,93; alfa de Cronbach de 0,84).

Dessa forma, considerando os parâmetros acima e os critérios atuais, pacientes com escore igual ou superior a 14 poderiam ser beneficiados com o uso de biológicos, enquanto pacientes com escore abaixo de 14 não teriam indicação de uso deles.

Quando um biológico for selecionado para tratar RSCcPN grave não controlada, é importante monitorar a resposta do paciente ao medicamento.

Quadro 11-1. Escore para indicação de biológicos para rinossinusite crônica. Valores iguais ou maiores que 14 pontos correspondem a possível benefício ao paciente com o uso do biológico.

Variáveis	Pontos
Sub-item - Gravidade dos sintomas¹	
a. SNOT-22 (validado para o português)	
<20	0
20-50	1
>50	2
b. EVA para obstrução/congestão nasal ou rinorreia (considerar o pior)	
<3	0
3 a 7	1
>7	2
c. Teste de Olfato	
<3 (normosmia ou hiposmia leve)	0
3 a 7 (hiposmia moderada)	1
>7 (hiposmia grave ou anosmia)	2
d. Número de cirurgias prévias	
0	0
1	1
2	2
≥3 ou contra-indicação a realização de cirurgia	3
e. Uso de CE sistêmico / ano	
0	0
1 ou 2	1
>2	2
Sub-item - Extensão da doença	
f. Extensão dos Pólipos (Nasal Polyp Scores - bilateral)	
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
≥5	3
g. Extensão Tomográfica (Lund-Mackay - bilateral)	
0 a 4	0
5 a 8	1
9 a 16	2
>16	3
Sub-item - Comorbidades	
h. Asma	
Não	0
Leve	1
Moderada / grave	2
i. Intolerância a AINE	
Não	0
Sim	2
Sub-item - Biomarcadores	
j. Eosinofilia sérica	
<150	0
150-300	1
>300	2
k. Eosinofilia tecidual	
<10	0
10 a 43	1
> 43	2

A recomendação da ABR é a de reavaliação após um e três meses de uso, inclusive com hemograma, para checar adesão e avaliar eventos adversos. No 6º mês de tratamento e posteriormente a cada 6 meses, se deve observar a eficácia do medicamento. Para tanto, devem ser considerados os critérios: EVA para obstrução nasal e/ou SNOT-22, uso de corticosteroide oral, redução dos pólipos nasais (EPN) pela endoscopia, olfatométrica e controle da asma (**Quadro 11-2**). Se o paciente apresentar melhora em pelo menos quatro dos cinco critérios, a resposta é considerada boa. Obtendo resposta em até três critérios, moderada, mantendo o tratamento em ambos os casos. Entretanto, quando nenhum critério for atingido, ele é considerado não respondedor. Em casos de resposta boa ou moderada, recomenda-se a continuidade do uso do tratamento. Em casos de não resposta, a opção é a troca do biológico ou nova cirurgia.¹⁸⁶

A ABR recomenda que os biológicos sejam considerados como opção de tratamento somente para pacientes com RSCcPN grave e não controlados após cirurgia adequada, com aderência ao tratamento pós-operatório, e que apresentem escore >14 nos critérios de indicação da ABR, sempre levando em consideração o custo-efetividade.

Quadro 11-2. Critérios de resposta ao tratamento com biológicos.

1. Melhora da qualidade de vida (SNOT 22): ≥ 9 pontos e/ou EVA: ≤ 2 pontos na obstrução nasal
2. Redução no uso de corticoides orais (até um ciclo por semestre)
3. Melhora do olfato (Upsit/Connecticut): em pelo menos um grau
4. EPN: diminuição ≥ 2 pontos
5. Controle da asma: ausência de exacerbações

Tipos de respostas:

4-5: boa

1-3: moderada

Nenhuma: não respondedor

12. Rinossinusite Crônica na criança

12.1 Introdução

Estima-se que em pacientes pediátricos a prevalência da rinossinusite crônica (RSC) esteja entre de 2,1 e 4% e, que crianças de 10 a 15 anos sejam as mais afetadas.^{4,536}

A RSC da criança difere da do adulto por vários aspectos: sistema imunológico em desenvolvimento, a exposição ao meio ambiente de um sistema sinusal em crescimento assim como por mecanismos inflamatórios diferentes (o adulto com RSC sem pólipos tipicamente manifesta uma resposta inflamatória tipo 1 e com pólipos, tipo 2, e a criança com RSC, apresenta maior número de neutrófilos e macrófagos e raramente aumento de eosinófilos teciduais.^{321,537,538}

A RSC isolada é infrequente em crianças, sendo que na maioria dos casos, se deve avaliar a possibilidade de comorbidades, incluindo alergia, fibrose cística, discinesia ciliar primária e imunodeficiência.³²¹

Embora com poucas evidências, a fisiopatologia da RSC pediátrica parece envolver influências genéticas e ambientais. Assim, em gêmeos monozigóticos, nem sempre os dois irmãos desenvolvem pólipos, indicando que a ocorrência de pólipos nasais pode ser influenciada tanto por fatores genéticos, quanto ambientais.⁴

Ainda não é possível caracterizar endotipicamente a RSC pediátrica, embora alguns estudos tenham mostrado regulação positiva de marcadores inflamatórios nos tecidos dos seios paranasais e em produtos de lavagem nasal em crianças com RSC.⁴

Citocinas inflamatórias estão presentes nos tecidos sinusais de crianças com RSC e são mais abundantes quando há asma concomitante. Hiperplasia glandular submucosa parece ser o fenótipo característico na RSC pediátrica e MUC5B, a mucina glandular predominante.⁵³⁷

Em relação ao infiltrado celular em crianças com RSC, observa-se que em menores de 13 anos, há evidências conflitantes sobre a predominância de inflamação neutrofílica ou eosinofílica. Estudos comparando a RSC de adultos e crianças, mostraram que a inflamação neutrofílica foi mais prevalente em crianças. Níveis aumentados de linfócitos submucosos, epitélio mais fino e intacto, membranas basais mais delgadas e menos glândulas mucosas também foram observados nas crianças. Por outro lado, existem relatos de inflamação eosinofílica em crianças com RSC refratária a tratamento clínico adequado. Embora a correlação mais provável pudesse ser a associação com alergia e asma, os autores não observaram significância estatística. A prevalência de pólipos nasais foi menor quando comparado a adultos, exceto em pacientes pediátricos com fibrose cística. Nos adolescentes, apesar de raros, existem relatos de rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) e doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA).⁵³⁹

12.2 Diagnóstico da RSC na criança

12.2.1. Diagnóstico Clínico

O diagnóstico clínico da RSC em crianças, muitas vezes se sobrepõe ao de outras doenças comuns na infância, tais como infecções virais do trato respiratório superior, hipertrofia das tonsilas faríngeas/adenoidite e rinite alérgica. Os sinais e sintomas mais importantes incluem a obstrução/congestão nasal, rinorreia purulenta (anterior/posterior), dor/pressão facial e tosse.

Outros sintomas da RSC incluem a halitose e inapetência. Diferentemente do adulto em que a hiposmia/anosmia é um dos sintomas cardinais do diagnóstico, na criança a tosse noturna é frequentemente proeminente e pode ser o sintoma mais crítico relatado pelos pais.

12.2.2. Exame Físico

O exame físico na avaliação da rinossinusite crônica em crianças deve incluir a inspeção da cavidade nasal e da orofaringe, além da palpação dos seios paranasais para verificar a sensibilidade. A endoscopia nasal (flexível ou rígida) é um método objetivo que permite a visualização de drenagem purulenta, edema da mucosa, presença de pólipos e anomalias anatômicas que eventualmente possam predispor à RSC.^{3,4}

12.2.3. Exames de Imagem

O diagnóstico de RSC em crianças nem sempre é fácil. Embora a combinação dos sintomas leve à alta suspeição clínica, se deve confirmar o diagnóstico com exames de imagem. Assim como nos adultos, reforçamos a necessidade de ao menos um exame de imagem para confirmação diagnóstica. Entretanto, se deve evitar exames de imagens seriados para avaliação do tratamento ou controle da doença. Importante lembrar que, para o diagnóstico de RSC, os exames de imagem não devem ser realizados durante ou até 4 semanas após uma exacerbação aguda. As principais modalidades de imagem utilizadas incluem:

Radiografia dos Seios Paranasais

- Não deve ser utilizada devido à baixa sensibilidade e especificidade.

Tomografia Computadorizada (TC)

- **Indicações:** Indicada para casos refratários ao tratamento clínico, suspeita de complicações ou anomalias anatômicas.⁴
- **Vantagens:** Fornece imagens detalhadas da anatomia nasal e dos seios paranasais, permitindo avaliar a extensão

da doença como edema da mucosa, remodelamento ósseo e planejar intervenções cirúrgicas, quando necessário.²

- **Limitações:** Exposição à radiação ionizante, que deve ser minimizada em crianças.

Ressonância Magnética (RM)

- **Indicações:** Raramente utilizada no diagnóstico de RSC em crianças.
- **Vantagens:** Não utiliza radiação ionizante e pode ajudar a diferenciar entre infecção, tumores e inflamação.
- **Limitações:** Menor disponibilidade, maior custo e necessidade de sedação em crianças pequenas

A ABR recomenda que os exames de imagem devam ser solicitados de forma seletiva para o diagnóstico de RSC em crianças, ou em suas eventuais complicações. Se deve evitar o uso rotineiro de exames de imagem para controle da doença ou avaliação de resposta ao tratamento clínico.

12.3 Diagnóstico Diferencial da RSC na criança

O diagnóstico diferencial é uma etapa crucial no manejo da RSC em crianças, pois os sintomas podem se sobrepor a outras condições clínicas. Algumas condições que devem ser consideradas incluem:

12.3.1 Rinite Alérgica

Os sintomas de rinite alérgica crônica, como congestão e secreção nasal, podem ser confundidos com RSC. No entanto, a presença de prurido ocular, espirros e sintomas sazonais pode ajudar a diferenciá-las.⁵⁴⁰

12.3.2 Adenoidite

A inflamação das adenoides pode causar sintomas semelhantes à RSC, incluindo obstrução nasal e tosse, e a hipertrofia da tonsila faríngea é uma causa comum de congestão nasal crônica em crianças.⁵⁴¹ A adenoide desempenha um papel significativo na patogênese da RSC, e sua remoção cirúrgica geralmente é benéfica para o tratamento.^{541,542}

12.3.3 Infecções Virais

Infecções virais recorrentes podem causar sintomas semelhantes à RSC, principalmente quando os episódios se sobrepõem. A presença de sinais e sintomas inflamatórios agudos como febre, mal-estar, ajudam no diagnóstico diferencial.⁴

12.3.4 Anomalias Anatômicas

Estruturas anormais do nariz ou dos seios paranasais, como desvio de septo ou malformações congênitas, podem eventualmente predispor a RSC e devem ser investigadas.

A ABR recomenda que o diagnóstico de RSC em crianças e seus diferenciais inclua uma abordagem cuidadosa com anamnese, exame físico e exames de imagem.

12.4 Fatores predisponentes da RSC na criança

O entendimento dos fatores predisponentes da RSC na criança ainda não é claro, e muitas vezes controverso. Possíveis fatores relacionados ao hospedeiro e ao ambiente incluem:

12.4.1 Anatomia do nariz e seios paranasais

As diferenças anatômicas na criança em relação aos adultos, como óstios e recessos de drenagem mais estreitos ou variações anatômicas como concha média bolhosa ou desvio septal parecem não ter o mesmo impacto como fatores de risco para RSC.^{543,544}

12.4.2 Hipertrofia adenoideana

Vários estudos têm demonstrado que a hipertrofia da tonsila faríngea, condição frequente na infância, pode ser considerada um importante fator predisponente de RSC.^{545,546} Os mecanismos fisiopatológicos implicados parecem ter relação não somente com o processo obstrutivo, mas também com presença local de biofilme.⁵⁴⁷ Existem evidências de melhora na RSC em crianças após adenoidectomia.

12.4.2 Infecções virais

Crianças apresentam um número elevado de infecções das vias aéreas superiores (IVAS). O aumento do edema de mucosa, produção de secreção e retenção de muco, conseqüentes às infecções recorrentes, poderia favorecer o desenvolvimento da RSC. Entretanto, os estudos não mostram evidências robustas de que essas infecções virais seriam fatores predisponentes para a RSC na criança.^{548,549}

12.4.3 Rinite Alérgica

A Rinite Alérgica (RA), comumente associada a edema da mucosa nasal e redução do *clearance* mucociliar, também é um fator predisponente controverso de RSC em crianças. Estudos mostram que a prevalência de sensibilização para aeroalérgenos em crianças com RSC é alta^{550,551}; entretanto, a prevalência de RSC em crianças atópicas e não atópicas é semelhante.

Até o presente momento não há evidências de uma clara relação entre RA e RSC na criança.⁵⁵²

12.4.4 Asma

A asma é uma condição clínica frequentemente associada à RSC. Estudo avaliando 4044 crianças com RSC, identificou que 18,1% dessas crianças apresentavam asma associada.⁵⁵³

Outros estudos observaram exacerbação da asma associada à exacerbação da RSC. Apesar da forte correlação entre Asma e RSC, essa associação ainda não está totalmente clara.

12.4.5 Tabagismo passivo

A exposição ativa e passiva à fumaça dos cigarros interfere no *clearance* mucociliar e regeneração epitelial. Dessa forma o tabagismo, mesmo que passivo, tem sido considerado como fator de risco para a RSC na criança.

Uma revisão sistemática avaliou e evidenciou uma forte correlação entre a exposição à fumaça de cigarro e a prevalência de RSC.⁵⁵⁴

Alguns estudos avaliaram os resultados da cirurgia de RSC na presença de tabagismo passivo e ativo em pacientes menores de 18 anos. As crianças expostas à fumaça de cigarro tiveram maior taxa de revisão cirúrgica, piores escores do SNOT e falta de melhora dos sintomas após a cirurgia.⁵⁵⁵

A despeito dessas evidências, mais estudos são necessários para determinar se de fato o tabagismo é um fator causal de RSC na infância.

12.4.6 Doença do refluxo gastroesofágico.

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem sido implicada como fator causal de RSC em pacientes pediátricos. O provável mecanismo fisiopatológico estaria associado a uma inflamação nos óstios dos seios paranasais e alteração do *clearance* mucociliar. Alguns estudos mostram que o diagnóstico de RSC é mais prevalente em crianças com DRGE. A despeito desses achados, esses estudos apresentam limitações como desenho retrospectivo e problemas na caracterização da amostra.^{556,557}

12.4.7 Imunodeficiências

Crianças com RSC ou rinossinusites recorrentes devem ser submetidas a uma avaliação quanto a possíveis imunodeficiências primárias. Estudos mostram um aumento na prevalência de imunodeficiências em crianças com RSC que não respondem ao tratamento convencional. Deficiências de IgA, IgG e subclasses e fraca viragem sorológica à vacina anti-pneumocócica foram identificados como possíveis fatores predisponentes.^{558,558,559}

12.4.8 Fibrose Cística

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva causada por mutações no gene CFTR levando a espessamento do muco, pólipos nasais e predispondo infecções de vias aéreas. Os principais patógenos encontrados nos seios paranasais desses pacientes incluem *P. aereginosas* e *S. aureus*. Crianças com RSC e pólipos nasais apresentam alta prevalência de FC, chegando a 100%. Dessa forma é mandatória a investigação da FC em todo paciente pediátrico com RSC e pólipos nasais.^{560,561}

12.4.9 Discinesia ciliar primária

A discinesia ciliar primária (DCP) é uma doença autossômica recessiva onde os pacientes apresentam defeitos no batimento ciliar impactando o adequado transporte mucociliar. Cerca de 50% dos pacientes com DCP apresentam rinossinusites e otites frequentes, *situs inversus totalis* e infertilidade. Sintomas de RSC são altamente prevalentes, com rinorreia purulenta frequente, além da redução da função pulmonar. Pólipos nasais são menos frequentes do que na FC. O diagnóstico de DCP, muitas vezes é suspeitado pela presença de RSC associada a doenças pulmonares como bronquiectasia, assim como *situs inversus totalis*.^{315,562}

Vários fatores predisponentes ou associados à RSC na criança têm sido descritos, a maioria sem evidências robustas (ex. alergia, IVAS recorrentes, tabagismo, RGE e asma).

Entretanto, a ABR recomenda a realização de anamnese cuidadosa, objetivando não somente afastar os possíveis fatores envolvidos, mas detectar doenças frequentemente associadas à RSC e muitas vezes não diagnosticadas (ex. DCP, FC e imunodeficiências).

12.5 Tratamento clínico da RSC na criança

A RSC infantil é um processo inflamatório multifatorial complexo e não apenas de uma infecção bacteriana persistente. O tratamento medicamentoso visa controlar a inflamação, a qual predispõe a criança a congestão e obstrução, reduzindo a incidência de infecções.⁵⁶³

A despeito da falta de evidências científicas robustas, na prática diária não é incomum incluir antibióticos, corticosteroides intranasais e lavagens nasais com solução salina (com ou sem aditivos) como parte do tratamento da RSC em crianças.

12.5.1 Antibióticos

Os estudos existentes demonstram que o tratamento da RSC em crianças com antibióticos tanto por período curto (até 4 semanas) quanto por períodos mais longos (12-15 semanas), assim como terapias incluindo antibióticos endovenosos ou locais não são justificáveis.⁴

Estudo utilizando subdoses de macrolídeos por longo período resultou em 63% de resultados satisfatórios, os autores sugerem ter sido por um possível efeito antiinflamatório do medicamento.⁵⁶⁴ Segundo alguns pesquisadores, a cultura de material proveniente dos seios paranasais na RSC poderia ajudar a selecionar a terapia antimicrobiana, geralmente *S. aureus* e bactérias anaeróbicas Gram negativas, uma vez que a maioria dos estudos é baseada no tratamento empírico.^{563,564}

A ABR NÃO recomenda o tratamento da RSC na criança com antibióticos, seja por via oral em tratamentos curtos ou longos, associado a soluções nasais, ou por via endovenosa.

12.5.2 Corticosteroide oral

O uso sistêmico de corticosteroides de forma gradual decrescente associado ao antibiótico (cujo uso isolado não é justificável), parece ser mais efetivo na RSC em crianças quando comparado ao uso de placebo.

A ABR NÃO recomenda o uso de corticosteroides orais no tratamento da RSC na criança.

12.5.3 Corticosteroide intranasal

Em relação ao corticosteroide intranasal, embora não haja estudos que mostrem altos níveis de evidências científica, acredita-se que possa ser utilizado em vista do seu potencial efeito anti-inflamatório e perfil de segurança.⁴

Portanto, a ABR recomenda o uso de corticosteroide intranasal para o tratamento da RSC na criança.

12.5.4 Solução salina nasal

Assim como para os corticosteroides intranasais, os estudos sobre o uso de solução salina nasal na RSC infantil são escassos, e o nível de evidência não é alto. Entretanto, seu uso é geralmente indicado baseando-se no benefício que tem sido demonstrado na população adulta.

A ABR recomenda o seu uso das soluções salinas nasais no tratamento da RSC na criança.

12.5.5 Imunomoduladores

Há pelo menos um estudo em crianças com RSC demonstrando que o lisado bacteriano utilizado no período entre as exacerbações agudas pode reduzir sua frequência e intensidade, demonstrando efeito profilático para exacerbações agudas na população pediátrica.⁵⁶⁵

A ABR considera opcional o uso de imunomoduladores no tratamento da RSC na criança.

12.6 Tratamento cirúrgico da RSC na criança

O tratamento cirúrgico é uma alternativa quando não há resposta positiva após terapêutica medicamentosa exaustiva a qual habitualmente inclui lavagem nasal com solução salina, corticosteroides intranasais em spray; avaliação cuidadosa de possíveis comorbidades e, quando necessário nas exacerbações agudas, antibióticos orais. Existem várias modalidades de tratamento cirúrgico:

12.6.1 Adenoidectomia

Indicada como um tratamento de primeira linha, ao longo dos anos tem demonstrado benefício principalmente em crianças até os 6 anos, mas acredita-se que possa ser eficaz mesmo em crianças maiores, até os 12 anos.⁵⁶⁶ Atribui-se à tonsila faríngea o papel de um reservatório de biofilme bacteriano também interferindo na fisiologia nasal nos pacientes em que apresentam quadros compatíveis com processo obstrutivo.^{542,567}

Estudo recente (2024) relata alta taxa de sucesso em pacientes entre 6 a 12 anos, com 68% dos pacientes apresentando remissão dos sintomas após a cirurgia.⁵⁶⁸ Uma meta-análise de 9 estudos de crianças dos 4 aos 7 anos, evidenciou melhora da RSC em 70% dos casos.⁵⁴⁷ Em geral, a taxa de revisão para adenoidectomia é muito baixa (1,9%).^{547,569} Por outro lado, um estudo de 1999 não randomizado evidenciou que após 6 meses de acompanhamento, a adenoidectomia isolada teve uma taxa de sucesso de 47%, enquanto a adenoidectomia associada à cirurgia sinusal endoscópica endonasal obteve uma taxa de sucesso de 77%.⁵⁷⁰

O diagnóstico diferencial entre RSC e adenoidite crônica antes da cirurgia deve depender de medidas objetivas como endoscopia nasal ou tomografia, uma vez que existe uma sobreposição significativa dos sintomas das duas condições clínicas.

Há discrepância entre as medidas subjetivas e os achados objetivos endoscópicos em crianças com adenoidite ou RSC. Os resultados do exame físico podem não refletir o impacto da RSC na qualidade de vida das crianças.⁵⁷¹ Entre crianças que apresentam os sintomas compatíveis com o diagnóstico de RSC, uma pontuação de Lund-Mackay de 5 ou superior pode ser considerada um diagnóstico “positivo” para RSC com um alto valor preditivo positivo, com sensibilidade de 86% e especificidade de 85%, enquanto uma pontuação de TC menor que 2 apresentaria um valor preditivo negativo alto para ausência de rinossinusite crônica provavelmente indicando apenas a presença de adenoidite isolada.⁵⁷² Outro estudo retrospectivo mostrou que em pacientes pediátricos com pontuações de Lund-Mackay maiores que 5, a adição de lavagem do seio maxilar no momento da adenoidectomia melhorou os sintomas clínicos até um ano após o procedimento. A adenoidectomia isolada foi eficaz em 65% dos pacientes com Lund-Mackay menor que 5 e 43% nos que apresentavam uma pontuação maior que 5.⁵⁷³

A ABR recomenda adenoidectomia sem sinusectomia associada, em crianças sem doenças de base que tenham indicação cirúrgica para o tratamento da RSC.

12.6.2 Cirurgia Endoscópica Nasossinusal (CENS)

Em duas revisões sistemáticas de 2013 observou-se uma taxa de sucesso de 82% em um dos estudos; e 71-100%, no outro; ambos com baixa taxa de complicação: 1,4% e 0,6%, respectivamente. Contudo, a maioria desses dados é retrospectiva.^{574,575}

Ramadan et al. (2001) observaram que o uso de corticosteroides durante uma CENS inicial pode evitar um procedimento de cirurgia de revisão.⁵⁷⁶ Younis (2005), em uma revisão dos dados disponíveis, sugeriu que uma cirurgia revisional não seria necessária na maioria das crianças após a CENS.⁵⁷⁷

As preocupações iniciais sobre os possíveis efeitos adversos da CENS no crescimento facial foram minimizadas por um estudo de acompanhamento de longo prazo de Bothwell et al. (2002)⁵⁷⁸ que não mostrou impacto da CENS nos parâmetros qualitativos e quantitativos do crescimento facial pediátrico, em avaliações realizadas por 10 anos após a cirurgia.^{577,578} Em relação à sinuplastia por balão, não existem estudos prospectivos que demonstrem sua eficácia.³

A despeito da recomendação cirúrgica na RSC pediátrica, é importante lembrar que grande parte das crianças apresenta remissão espontânea ao longo dos anos.

A ABR recomenda que as principais intervenções cirúrgicas, quando indicadas, devam ser direcionadas aos procedimentos mais simples como adenoidectomia e eventualmente lavagem sinusal, os quais apresentam boas taxas de sucesso. A ABR recomenda que a CENS seja preferencialmente indicada nas crianças com comorbidades como fibrose cística, discinesia ciliar primária e imunodeficiências, utilizando a técnica e a extensão adequadas à doença de base.

13. Rinossinusites Fúngicas

Os fungos 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 determinarem o processo da doença, geralmente é o estado imunológico do hospedeiro que determina a apresentação clínica.⁴ As rinossinusites fúngicas (RSF) podem ser divididas em invasivas ou não invasivas, a depender da penetração do fungo na mucosa nasossinusal. As RSF invasivas são divididas em agudas e crônicas, de acordo com a rapidez de instalação dos sintomas; e as RSF não invasivas podem ser classificadas em bola fúngica (BF) e rinossinusite fúngica alérgica (RSFA).^{4,579}

13.1 Bola Fúngica

A bola fúngica é uma massa densa composta de hifas fúngicas que se acumulam dentro de um seio paranasal. Ocorre principalmente em indivíduos imunocompetentes e se distingue de outras rinossinusites fúngicas por não apresentar invasão dos tecidos adjacentes. Normalmente, essa massa fúngica se desenvolve devido à incapacidade da mucosa nasossinusal de eliminar os fungos inalados, que acabam proliferando dentro do seio paranasal.⁵⁸⁰⁻⁵⁸²

A prevalência de bolas fúngicas nos seios paranasais aumentou nas últimas décadas. Essa condição afeta principalmente mulheres de meia-idade e idosas, com estudos indicando uma predominância feminina de aproximadamente 1,9:1.⁵⁸³ A incidência de bolas fúngicas em pacientes que se submeteram à cirurgia endoscópica dos seios paranasais foi relatada em torno de 5,4%.^{581,584} Os seios mais frequentemente acometidos são o maxilar, seguido pelo esfenoidal.

Vários fatores podem predispor ao desenvolvimento de bola fúngica nas cavidades dos seios paranasais. Um dos principais fatores de risco é o tratamento endodôntico prévio, especialmente em dentes superiores, devido à possível penetração de materiais odontológicos no seio maxilar, criando um ambiente propício para o crescimento de fungos.⁵⁸¹ O envelhecimento da população também tem contribuído, uma vez que o transporte mucociliar diminui com a idade, resultando em drenagem inadequada das secreções sinusais e aumentando o risco de formação da bola fúngica.^{583,585} Anomalias anatômicas, como desvio do septo nasal e a presença de concha bolhosa, também têm sido associadas à formação de bola fúngica.^{586,587} Ainda que a maioria dos casos de bola fúngica ocorra em indivíduos imunocompetentes, condições que envolvem imunocomprometimento, como diabetes mellitus e uso de imunossuppressores, podem aumentar a suscetibilidade do seu desenvolvimento.^{588,589} Outro fator relacionado são as superinfecções bacterianas ou virais que podem exacerbar

o processo inflamatório, fornecendo nutrientes adicionais para o crescimento fúngico.^{590,591} Mesmo após o tratamento da bola fúngica, fatores como inflamação crônica e remodelação da mucosa podem acarretar persistência dos sintomas.⁵⁹²

O diagnóstico de bola fúngica é realizado através de exames de imagem e avaliação histopatológica. A tomografia computadorizada (TC) é essencial, detectando frequentemente áreas hiperdensas dentro do seio afetado devido ao acúmulo de metais pesados nas hifas fúngicas. Outro achado comumente encontrado nas TC são as microcalcificações dentro da lesão.^{582,585} A ressonância magnética (RM) complementa a TC, mostrando sinal hipointenso em T1 e T2, com realce da mucosa após contraste.⁵⁸⁶ A identificação das hifas fúngicas através de avaliação histopatológica confirma o diagnóstico.^{586,587} Análises microbiológicas, embora úteis, apresentam baixa sensibilidade devido à dificuldade de crescimento de fungos em cultura, sendo menos empregadas.^{588,589} A combinação desses métodos permite diferenciar com precisão a bola fúngica de outras formas de rinossinusites, especialmente as invasivas.⁵⁸⁰

O tratamento padrão-ouro é o tratamento cirúrgico endoscópico da bola fúngica, que consiste predominantemente na remoção completa dos detritos fúngicos por meio de cirurgia endoscópica dos seios paranasais.^{582,585} Os estudos demonstram que a realização da antróstomia maxilar é altamente eficaz, garantindo a ventilação e drenagem adequadas do seio afetado e prevenindo o acúmulo de muco e subsequente crescimento fúngico.⁵⁸⁵ Em alguns casos, uma abordagem endoscópica ampliada pode ser necessária para alcançar áreas de difícil acesso e garantir a remoção completa dos detritos.⁵⁸⁶ A recorrência pode ocorrer, particularmente se a função normal do seio não for restabelecida, exigindo monitoramento pós-operatório e manejo contínuo. A combinação de lavagem salina com corticosteroides intranasais pode auxiliar na redução da inflamação pós-operatória e promover a cicatrização.^{586,588}

A ABR recomenda a cirurgia para o tratamento das bolas fúngicas.

13.2 Rinossinusite Fúngica Alérgica

A rinossinusite fúngica alérgica (RSFA) é um subtipo da rinossinusite crônica com resposta imune do tipo 2, caracterizada pela inflamação crônica da mucosa nasossinusal associada à hipersensibilidade do tipo I a fungos.⁴ Em comparação aos demais tipos de rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN), a RSFA se distingue pela presença de fungos na secreção nasal, mucina eosinofílica espessa, geralmente escurecida e com aspecto de pasta

de amendoim, sem sinais de invasão tecidual, velamento e remodelação dos seios paranasais, uni ou bilateral, com heterogeneidade na densidade da secreção observada na tomografia computadorizada e hipersensibilidade do tipo I a fungos.⁵⁹³

A RSFA é uma forma não invasiva de rinossinusite fúngica que geralmente afeta adultos mais jovens, frequentemente menores de 30 anos, e tem maior prevalência entre mulheres. Além disso, é mais comum em grupos de menor poder socioeconômico e indivíduos que vivem em climas mais quentes e úmidos.⁵⁹⁴ A atopia é uma característica predominante em pacientes com RSFA, sendo comum a presença de doenças alérgicas concomitantes, como rinite alérgica e asma de início na infância. A associação com a asma é frequente, embora menos comum do que em outras formas de RSCcPN.⁵⁹⁵ A RSFA representa entre 5 a 10% dos casos de RSC.⁴

Uma peculiaridade da RSFA em comparação aos outros tipos de RSC do tipo 2 é a associação a um fator ambiental crítico, no caso a presença de fungos, que são conhecidos por induzir uma resposta imune do tipo 2. A exposição a ambientes com esporos fúngicos leva à germinação e invasão imunogênica, causando disfunção da barreira epitelial e liberação de citocinas IL-25, IL-33 e TSLP. Isso resulta em uma superestimulação compensatória da resposta imune tipo 2, perpetuando a inflamação e a formação de pólipos nasais.^{594,595} Estudo de Den Beste et al. revelou que a resistência transepitelial das células na RSFA é menor em comparação com células de controles saudáveis, indicando uma barreira mucosa comprometida.⁵⁹⁶ Além disso, a exposição a citocinas do tipo 2 como IL-4 e IL-13 pode reduzir ainda mais essa resistência.⁵⁹⁷

Os pacientes com RSFA geralmente apresentam congestão nasal, alteração olfatória e presença de secreção espessa e coloração escurecida, característica da mucina eosinofílica, além da presença de pólipos nasais visualizados à endoscopia nasal ou à rinoscopia anterior. Essa mucina é o produto de uma reação de hipersensibilidade alérgica aos fungos, ao contrário de um simples crescimento excessivo de elementos miceliais, como observado nas bolas fúngicas. Em casos graves, podem ocorrer alterações visuais ou até deformidades faciais devido à progressão da doença. Em geral, os sintomas relativamente leves contrastam com achados radiológicos significativos, podendo atrasar o diagnóstico e permitir um maior avanço da doença.

A tomografia computadorizada (TC) é o exame radiológico de escolha na investigação da RSFA, e evidencia seios paranasais opacificados e expandidos com densidades heterogêneas. A TC pode revelar um “sinal de dupla densidade”, que consiste em conteúdos sinusais altamente atenuados em contraste com a mucosa inflamada hipodensa. Além disso, a TC pode mostrar erosão óssea e desmineralização das paredes dos seios, em casos avançados. A ressonância magnética (RM) quando necessária, apresenta edema mucoso com hipossinal nas sequências T2, devido à presença de mucina eosinofílica rica em proteínas e com baixo teor de água.

Laboratorialmente, a RSFA é caracterizada por níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) total (>500 IU/mL) e níveis elevados de IgE específicos para fungos. A eosinofilia periférica pode estar presente, embora seja menos comum. A análise histopatológica confirma a ausência de invasão tecidual pelo fungo, além de células inflamatórias em um

fundo de mucina eosinofílica amorfa e detritos celulares necróticos. Cristais de Charcot-Leyden, provenientes da degranulação dos eosinófilos, também podem ser observados.^{4,594,598}

Os critérios diagnósticos maiores de Bent-Kuhn para RSFA podem ser vistos no **Quadro 13-1**. Os critérios clínicos de rinossinusite (pólipos nasais, mucina eosinofílica e TC/RM característica) são critérios normalmente encontrados na RSFA. Por outro lado, a confirmação da presença do fungo e da alergia ao fungo podem apresentar falsos-negativos frequentemente.^{579,593}

Para aumentar a positividade do diagnóstico, critérios menores de Bent-Kuhn podem ser considerados: asma, doença unilateral, eosinofilia sérica, cultura positiva para fungos e erosão óssea.⁵⁹³

Atualmente, o tratamento preconizado para o manejo da RSFA é a CENS, associada a corticosteroides intranasais e, eventualmente, orais. O principal objetivo da cirurgia é remover o muco eosinofílico e os pólipos nasais, que são os principais responsáveis pela perpetuação da inflamação crônica nos seios paranasais. A cirurgia permite também a abertura das cavidades sinusais, facilitando a lavagem com solução salina e o corticosteroide diluído. No entanto, a taxa de revisão cirúrgica para pacientes com RSFA é alta, sendo necessário repetir a cirurgia em cerca de 28,7% dos casos, comparado a 18,6% em pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN).⁴⁴⁷

Os corticosteroides desempenham um papel fundamental no manejo pós-operatório da RSFA. Historicamente, os corticosteroides orais foram amplamente utilizados e, apesar de eficazes, os riscos significativos associados ao seu uso crônico ou recorrente desencorajam sua prescrição, exceto em casos mais graves e refratários. Recentemente, a popularização da lavagem nasal de alto volume e a possibilidade de associá-la a corticosteroides diluídos permitiram uma administração mais eficaz dessa medicação. Portanto, o manejo ideal dos pacientes com RSFA inclui a realização de cirurgia endonasal, seguida de lavagem nasal com alto volume com corticosteroide diluído. Ciclos de corticosteroides orais devem ser reservados apenas para casos graves e de exacerbação.

Outras classes terapêuticas ainda têm poucos estudos, mas podem representar novas alternativas no futuro. O uso de antifúngicos intranasais e orais é desencorajado, uma vez que a RSFA não é uma infecção. E de fato, ensaios clínicos controlados indicam que tanto os antifúngicos orais quanto os intranasais não oferecem benefícios significativos em comparação com os corticosteroides no manejo pós-operatório.

Entretanto, pesquisas recentes sobre peptídeos antimicrobianos tópicos (AMPs) mostraram uma redução

Quadro 13-1. Critérios diagnósticos da Rinossinusite Fúngica Alérgica.

- 1- Hipersensibilidade tipo I (mediada por IgE)
- 2- Pólipos nasais
- 3- TC ou RM característica
- 4- Mucina eosinofílica sem invasão tecidual
- 5- Exame direto ou coloração positiva para fungos na histologia

significativa na carga bacteriana nasal e nos marcadores inflamatórios, sugerindo uma possível nova alternativa a ser explorada.⁵⁹⁹ Quanto à imunoterapia com alérgenos, não existem estudos clínicos randomizados que avaliem sua eficácia na RSFA, embora alguns estudos observacionais indiquem um benefício a curto prazo nos sintomas.^{600,601}

Finalmente, a terapia com biológicos como dupilumabe, omalizumabe e mepolizumabe tem se consolidado no tratamento da RSCcPN grave e refratária. Esses agentes, que inibem mediadores inflamatórios da resposta imunológica do tipo 2, poderiam teoricamente ser eficazes também no controle da RSFA. No entanto, todos os estudos pivotais sobre biológicos no tratamento da RSCcPN até o momento excluíram pacientes com RSFA.⁵⁹⁸ Existem, na atualidade, estudos avaliando o efeito do Dupilumabe nessa população em específico (estudo LIBERTY-AFRS-AI, clinicaltrials.gov, NCT04684524).

A ABR recomenda a cirurgia como tratamento para pacientes com RSFA, seguido de tratamento clínico pós-operatório.

13.3 Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda

A Rinossinusite Fúngica Invasiva Aguda (RSFIA) é definida quando as hifas fúngicas invadem o epitélio nasossinusal, osso e os vasos que resultam em trombose, infarto de tecido e necrose.^{4,602} As espécies de fungos mais propícias à RSFIA são o *Aspergillus* (69%), seguido pelos *Zigomicetos* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*) (22%), *Cryptococcus* (4%) e *Fusarium* (2%).^{579,602} A RSFIA geralmente acomete indivíduos imunocomprometidos, e a doença de base e o grau de imunossupressão são mais importantes que o tipo de fungo isolado.⁶⁰³ O principal grupo de risco são pacientes com doenças hematológicas malignas, particularmente aqueles transplantados de medula e aqueles com neutropenia grave (contagem absoluta de neutrófilos <500/mm³ e/ou neutropenia funcional). Neutropenia grave prolongada (<500/mm³ por mais de 10 dias) também aumenta a predisposição para doença fúngica invasiva em nariz e seios paranasais. Diabetes mal controlada, uso crônico de corticosteroides, imunodeficiência adquirida e tratamentos quimioterápicos são outros fatores de risco. Dentre esses fatores, diabetes (50%) e malignidade hematológica (40%) representam 90% da imunossupressão relatada.^{4,579,602} Mais recentemente, a COVID-19 tornou-se também um importante fator de risco para o desenvolvimento de RSFIA.^{604,605}

A história clínica inicial pode ser inespecífica.^{602,606} A apresentação pode ser com rinorreia, obstrução nasal, dor ou pressão facial e febre, sendo que sintomas unilaterais aumentam a suspeita diagnóstica.^{602,606} O edema facial corresponde à apresentação clínica mais comum (41 a 65% dos casos), mas já ocorre em casos mais avançados.⁶⁰² Febre também é altamente prevalente (41 a 67% dos casos), e a neutropenia febril pode ser um sinal de alerta para RSFIA em pacientes imunossuprimidos.^{602,603} Sintomas relacionados à maior extensão da doença, em casos mais tardios, incluem oftalmoplegia, proptose, perda de visão, ptose, convulsões, déficits neurológicos focais ou confusão mental.^{4,602} Acometimento dos pares cranianos III, IV e VI podem indicar o envolvimento do seio cavernoso.⁶⁰⁶

Os achados do exame físico dependem do estágio da doença na apresentação. Nos estágios iniciais, pode haver mudanças sutis na mucosa nasal, como uma mucosa nasal pálida ou edematosa. À medida que a doença progride e a invasão neurovascular piora, a mucosa nasal pálida se torna mais avascular e fica mais escura e necrótica. Esta mucosa irá então ulcerar, formando uma escara espessa ou crosta.^{606,607} A necrose da mucosa nasal é o achado mais consistente e sugestivo de RSFIA no exame físico, sendo a concha média a região mais acometida.^{579,603,607} Achados semelhantes podem ser encontrados no septo nasal, podendo causar perfuração septal.^{579,603,607} Os sinais e sintomas relacionados à progressão da doença invasiva podem se apresentar rapidamente e piorar em questão de horas.^{606,607}

A doença unilateral em achado radiológico é típica.⁴ A tomografia computadorizada de seios paranasais sem contraste deve ser sempre realizada como triagem, tendo inicialmente como características mais relevantes o espessamento unilateral importante da cavidade nasal (80 a 91% dos casos) e a predileção por envolvimento unilateral periantral (22 a 38%). Outros achados mais específicos, porém, mais tardios, são a destruição das paredes ósseas (erosão óssea), disseminação orbital e invasão intracraniana.^{579,602}

Em casos de suspeita de comprometimento intracraniano ou orbitário a ressonância magnética é o exame de imagem de escolha. Na ressonância magnética a mucosa desvitalizada e necrótica da RSFIA se apresenta como uma área focal de ausência de difusão do contraste de gadolínio, em inglês conhecida como LoCE (lack of contrast enhancement) I.⁶⁰² A ausência de realce ao contraste na Ressonância Magnética é mais sensível (74-86%) do que na TC (69%) na detecção da doença fúngica invasiva.^{4,602} Logo, em casos de dúvida em relação à extensão da doença, a ressonância magnética pode ser uma ferramenta para visualização de áreas de necrose tecidual suspeitas de angioinvasão e ser útil para o planejamento cirúrgico primário ou de reintervenções.

Diante da suspeita diagnóstica de RSFIA, é fundamental a realização de endoscopia nasal e biópsia precoce da região acometida.^{579,607} Rotineiramente se solicita a pesquisa direta de fungos, além da cultura para fungos. Considerando-se a importância do diagnóstico precoce para o prognóstico da doença, a biópsia deve ser encaminhada para anátomo-patológico e também para congelação,^{579,607} sendo a acurácia da biópsia de congelação alta (83% de sensibilidade de 98% de especificidade).⁶⁰⁸ Na histopatologia da RSFIA pode ser observado formações tipo hifas em submucosa com invasão angiocêntrica e necrose tecidual com poucas células inflamatórias do hospedeiro. Essa biópsia deve ser adequada em relação ao material representativo para a análise, tendo o cuidado de não coletar apenas tecido necrótico. A cultura não apresenta alta sensibilidade (51 a 67%), mas é essencial para direcionar a escolha do antifúngico.⁶⁰²

“Diante da suspeita diagnóstica de RSFIA, a biópsia deve ser realizada o mais precocemente possível e o material encaminhado para anátomo-patológico e também para congelação.

Uma vez que o diagnóstico é confirmado, o tratamento deve ser realizado o mais precocemente possível. A abordagem multidisciplinar é extremamente importante,

sendo fundamental a integração entre as especialidades clínicas (Infectologia, hematologia, etc.) e cirúrgicas (Otorrinolaringologia, neurocirurgia e oftalmologia).⁶⁰⁶ O diagnóstico precoce e o início do tratamento são fundamentais para melhorar a sobrevivência dos pacientes com rinossinusite fúngica invasiva: sabe-se que maior tempo entre diagnóstico e tratamento e maior extensão da lesão ao diagnóstico são importantes fatores prognósticos negativos.^{4,602,603,606,607} O tratamento deverá basear-se em 3 princípios básicos: administração de antifúngicos sistêmicos, desbridamento cirúrgico do tecido necrótico e reversão ou abrandamento da condição imunossupressora do indivíduo.⁵⁷⁹

O desbridamento cirúrgico é importante no tratamento da RSFIA. Todo o tecido pálido ou necrótico deve ser removido cirurgicamente até a obtenção de margens sangrantes.⁵⁷⁹ As taxas de mortalidade se encontram entre 20 e 80%, sendo que estudos têm demonstrado aumento da sobrevida com o diagnóstico e a ressecção cirúrgica precoces.^{602,603,609} Em vários pacientes, múltiplos procedimentos se podem fazer necessários até controle da extensão da doença. O acesso endoscópico tem sido preferencial para casos mais limitados, mas acessos externos podem ser essenciais em casos com acometimento extra-nasossinusal.

A instituição precoce da terapia antifúngica sistêmica demonstrou melhorar a sobrevida dos pacientes.^{602,609} A anfotericina B lipossomal deve ser administrada empiricamente já na suspeita inicial de rinossinusite fúngica invasiva. Uma vez confirmado que o caso se trata de aspergilose invasiva, o antifúngico de escolha é o Voriconazol por ser mais efetivo contra o *Aspergillus*. Em geral se recomenda terapia intravenosa com essas drogas até uma resposta clínica efetiva e máxima reversão da condição de imunossupressão, o que pode durar semanas ou meses. A duração do tratamento dependerá de cada indivíduo e da melhora clínica e radiológica, sendo fundamental o acompanhamento em conjunto com a equipe da Infectologia.^{579,602}

A sobrevida geral para pacientes é maior em: 1) pacientes diabéticos (apresentam taxas de sobrevida duas vezes maiores do que neutropênicos graves, pela maior possibilidade de reversão e controle da predisposição para a invasão fúngica);^{579,602} 2) menos tempo entre diagnóstico e tratamento (aumentando sobrevida de 57% para mais de 7 dias de intervalo para 83% quando há menos de 7 dias entre diagnóstico e tratamento);^{602,607} 3) pacientes com extensão apenas nasossinusal (especialmente quando unilateral, sem acometimento do septo nasal).^{602,603}

A ABR recomenda que pacientes diabéticos descompensados com sintomas nasossinusais e os com neutropenia febril devam ser avaliados com endoscopia nasal seriada para rastreamento de RSFIA. Casos suspeitos devem ser diagnosticados com biópsia (de congelação, quando disponível) ou tratados com cirurgia precocemente.

13.4 Rinossinusite Fúngica Invasiva Crônica

A invasividade da mucosa nasossinusal pelo fungo também pode ocorrer de forma crônica e indolente. Há duas formas distintas, a Rinossinusite Fúngica Invasiva Crônica (RSFIC) e a Rinossinusite Fúngica Invasiva Granulomatosa (RSFIG).⁶¹⁰

A RSFIC acomete principalmente pacientes diabéticos ou imunocomprometidos. Os sintomas predominantes são rinorreia (16%), obstrução (18,5%) e congestão nasal, febre, dor facial (28,8%) e cefaleia (31,9%). Já a RSFIG se manifesta predominantemente em pacientes imunocompetentes, e o sintoma principal é a proptose (31,5% dos casos) e a síndrome do ápice orbitário; nenhum paciente com RSFIG apresentou febre na revisão sistemática de Bahethi et al.⁶¹⁰

Nos dois casos, os achados clássicos à tomografia computadorizada são espessamento mucoso e opacificação nasossinusal, esclerose ou erosão óssea e efeito de massa com extensão extra-sinusal. A extensão para órbita e a região pterigoide são comuns, e nesses casos, a ressonância magnética é indicada, evidenciando massa hipointensa em T1 ou LoCE, ou ainda hiperintensidade septada em T2, com ausência de captação ao contraste.⁶¹⁰

Nos dois casos, o principal agente é o *Aspergillus* (em 40-60% dos casos). Da mesma forma que para a RSFIA, o tratamento se baseia em cirurgia endoscópica nasal associada ao antifúngico sistêmico, seja o voriconazol (quando o *Aspergillus* é confirmado) ou com a anfotericina B. A extensão da cirurgia depende do acometimento nasossinusal ou extra-sinusal, mas a cirurgia endoscópica conservadora tem sido preferencial à cirurgia radical em casos iniciais a moderados, tendo sido indicada mesmo em alguns casos com extensão intracraniana. Na maioria dos casos, vários procedimentos para desbridamento cirúrgico são necessários, e o tratamento clínico perdura em média de 6 a 9 meses.⁶¹⁰

A mortalidade é maior nos pacientes com RSFIC (12%) do que nos com RSFIG (2%), provavelmente pelas condições de base do paciente.

Referências Bibliográficas

1. Anselmo-Lima WT, Sakano E, Tamashiro E, et al. Rhinosinusitis: evidence and experience. A summary. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81(1):8-18.
2. Anselmo-Lima WT, Sakano E, Tamashiro E, et al. Rhinosinusitis: Evidence and experience. October 18 and 19, 2013 - São Paulo. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2015;81(1 Supl. 1):S1-S49.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(3):213-739.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464.
5. van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen MLA, Bartelds AIM, 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(4):490-497.
6. 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(1):18-24.
7. Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E, et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84(3):265-279.
8. Leung AK, Hon KL, Chu WC. Acute bacterial sinusitis in children: an updated review. *Drugs Context.* 2020;9. doi:10.7573/dic.2020-9-3
9. Kosugi EM, Saraceni Neto P, Pignatari SS. Resfriado comum / gripe. In: Piltcher OB, Costa SS da, Maahs GS, Kuhl G, eds. *Rotinas Em Otorrinolaringologia.* Vol 1. 1 ed. Artmed; 2014:172-177.
10. Cevc G. Differential diagnosis and proper treatment of acute rhinosinusitis: Guidance based on historical data analysis. *Allergy Rhinol.* 2017;8(2):45-52.
11. Mitra A, Hannay D, Kapur A, Baxter G. The natural history of acute upper respiratory tract infections in children. *Prim Health Care Res Dev.* 2011;12(4):329-334.
12. 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(2):164-172.
13. Rubin MA, Ford LC, Gonzales R. Sore throat, earache, and upper respiratory symptoms. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 20th ed New York: McGraw-Hill Companies. Published online 2018:208-218.
14. Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in a general practice population. *BMJ.* 1995;311(6999):233-236.
15. 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(1):57-69.
16. Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. Identifying Children Likely to Benefit From Antibiotics for Acute Sinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;330(4):349-358.
17. Autio TJ, Koskenkorva T, Närkiö M, Leino TK, Koivunen P, Alho OP. Diagnostic accuracy of history and physical examination in bacterial acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2015;125(7):1541-1546.
18. Flyman S, Hermansson A, Gisselsson-Solén M. Nasopharyngeal cultures in children; when, what and why? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;130(109832):109832.
19. 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(1):3-9.
20. 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(650):e612-e632.
21. McCann MR, Kessler AT, Bhatt AA. Emergency radiologic approach to sinus disease. *Emerg Radiol.* 2021;28(5):1003-1010.
22. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, Riker DK. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med.* 1994;330(1):25-30.
23. Wyler B, Mallon WK. Sinusitis Update. *Emerg Med Clin North Am.* 2019;37(1):41-54.
24. Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;1(1):CD006207.
25. Lotfinejad N, Peters A, Pittet D. Hand hygiene and the novel coronavirus pandemic: the role of healthcare workers. *J Hosp Infect.* 2020;105(4):776-777.
26. Mousa A, Winskill P, Watson OJ, et al. Social contact patterns and implications for infectious disease

- transmission - a systematic review and meta-analysis of contact surveys. *Elife*. 2021;10. doi:10.7554/eLife.70294
27. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-1987.
 28. Tromp I, Kiefte-de Jong J, Raat H, et al. Breastfeeding and the risk of respiratory tract infections after infancy: The Generation R Study. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172763.
 29. Pradhan D, Biswasroy P, Kar B, Bhuyan SK, Ghosh G, Rath G. Clinical Interventions and Budding Applications of Probiotics in the Treatment and Prevention of Viral Infections. *Arch Med Res*. 2022;53(2):122-130.
 30. Amrouche T, Chikindas ML. Probiotics for immunomodulation in prevention against respiratory viral infections with special emphasis on COVID-19. *AIMS Microbiol*. 2022;8(3):338-356.
 31. Eccles R. Common cold. *Front Allergy*. 2023;4:1224988.
 32. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;348:g2545.
 33. Wang Y, Yang Y, Shan R, Zhao L, Bai Y, Feng L. Paxlovid for the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(8):1169-1178.
 34. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):CD000247.
 35. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common Cold and Acute Rhinosinusitis: Up-to-Date Management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(7):28.
 36. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med*. 2017;177(9):1308-1315.
 37. World Health Organization. WHO launches data visualization dashboard on antimicrobial resistance and use. *WHO News*. February 13, 2024. Accessed August 11, 2024. <https://www.who.int/news/item/13-02-2024-information-note---glass-data-visualization-dashboard>
 38. Xiong RG, Li J, Cheng J, et al. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023;15(14). doi:10.3390/nu15143258
 39. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(1):74-85.
 40. Glatthardt T, van Tilburg Bernardes E, Arrieta MC. The mycobiome in atopic diseases: Inducers and triggers. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1368-1375.
 41. Burgstaller JM, Steurer J, Holzmann D, Geiges G, Soyka MB. Antibiotic efficacy in patients with a moderate probability of acute rhinosinusitis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(5):1067-1077.
 42. Truitt KN, Brown T, Lee JY, Linder JA. Appropriateness of Antibiotic Prescribing for Acute Sinusitis in Primary Care: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):311-314.
 43. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, Liira H, Mäkelä M, De Sutter AI. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD006089.
 44. King LM, Sanchez GV, Bartoces M, Hicks LA, Fleming-Dutra KE. Antibiotic Therapy Duration in US Adults With Sinusitis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(7):992-994.
 45. Patel ZM, Hwang PH. UpToDate: Uncomplicated acute sinusitis and rhinosinusitis in adults: Treatment. UpToDate. 2022. Accessed August 11, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/uncomplicated-acute-sinusitis-and-rhinosinusitis-in-adults-treatment>
 46. Center for Drug Evaluation. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. U.S. Food and Drug Administration. February 9, 2019. Accessed August 11, 2024. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-advises-restricting-fluoroquinolone-antibiotic-use-certain>
 47. 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. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:1.
 48. Venekamp RP, Thompson MJ, Hayward G, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD008115.
 49. 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]. *Presse Med*. 2004;33(5):303-309.
 50. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD005149.
 51. Šlapak I, Skoupá J, Strnad P, et al. Efficacy of isotonic nasal wash (seawater) in the treatment and prevention of rhinitis in children. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2008;134(1):67-74.
 52. Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-11.
 53. Luz-Matsumoto GR, Marchetti EC, Sasaki LSK, et al. Nasal irrigation with corticosteroids in Brazil: the clinical response of 1% compounded budesonide drops and betamethasone cream. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;88(Suppl 5):S32-S41.

54. ABORL-CCF, ABR, ABOPE. Manual de Lavagem Nasal na Criança e no Adulto. ABORL-CCF. 2022. https://aborlccf.org.br/wp-content/uploads/2022/11/1669816618_Manual_de_lavagem_nasal-v2.pdf
55. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, Durand M, de Gabory L. Nasal irrigation: From empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132(5):281-285.
56. Kassel JC, King D, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(3):CD006821.
57. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):CD006821.
58. Caenen M, Hamels K, Deron P, Clement P. Comparison of decongestive capacity of xylometazoline and pseudoephedrine with rhinomanometry and MRI. *Rhinology.* 2005;43(3):205-209.
59. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update): Adult Sinusitis Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(4):598-609.
60. Gelotte CK, Albrecht HH, Hynson J, Gallagher V. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of Pseudoephedrine for the Temporary Relief of Nasal Congestion in Children With the Common Cold. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(12):1573-1583.
61. Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;84(1):3-14.
62. De Sutter AI, Eriksson L, van Driel ML. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;1(1):CD004976.
63. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ.* 2008;336(7635):77-80.
64. 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;2013(7):CD008800.
65. Chalumeau M, Duijvestijn YCM. Acetylcysteine and carbocysteine for acute upper and lower respiratory tract infections in paediatric patients without chronic broncho-pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD003124.
66. Bahtouee M, Monavarsadegh G, Ahmadipour M, et al. Acetylcysteine in the treatment of subacute sinusitis: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ear Nose Throat J.* 2017;96(1):E7-E11.
67. Cui J, Lin W, May BH, et al. Chinese herbal therapy in the management of rhinosinusitis-A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(12):e0278492.
68. Harper A, Vijayakumar V, Ouwehand AC, et al. Viral Infections, the Microbiome, and Probiotics. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:596166.
69. Zhao Y, Dong BR, Hao Q. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD006895.
70. Veskitkul J, Vichyanond P, Pacharn P, Visitsunthorn N, Jirapongsananuruk O. Clinical characteristics of recurrent acute rhinosinusitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2015;33(4):276-280.
71. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2010;120(3):631-634.
72. Costa ML, Psaltis AJ, Nayak JV, Hwang PH. Medical therapy vs surgery for recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(8):667-673.
73. Loftus PA, Lin J, Tabae A. Anatomic variants of the paranasal sinuses in patients with recurrent acute rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):328-333.
74. Sunyecz I, Hunt C, Ramadan HH, Makary CA. Role of Sinonasal Anatomic Variants in Recurrent Acute Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2024;134(8):3489-3492.
75. Behnke J, Asadi ZA, Lombardo D, Cui R, Ramadan HH, Makary CA. Risk Factors associated with Recurrent Acute Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2024;14(1):141-143.
76. Dietz de Loos D, Lourijzen 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(3):1207-1214.
77. 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 Res Int.* 2018;2018:4096845.
78. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent acute rhinosinusitis: epidemiology and health care cost burden. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(2):307-312.
79. Mohapatra SSG, Sahu N, Rath SN, Sahu MC, Padhy RN. Significance of relationship between anatomical variants of middle turbinate and nasal septum in recurrent acute rhinosinusitis patients. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2017;3(3):569-575.
80. Choi SH, Han MY, Ahn YM, et al. Predisposing factors associated with chronic and recurrent rhinosinusitis in childhood. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4(2):80-84.
81. De Corso E, Lucidi D, Cantone E, et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020;20(11):68.
82. Melvin TAN, Lane AP, Nguyen MT, Lin SY. Allergic rhinitis patients with recurrent acute sinusitis have increased sinonasal epithelial cell TLR9 expression. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142(5):659-664.

83. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-S334.
84. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1473-1507.
85. Bousfiha A, Moundir A, Tangye SG, et al. The 2022 Update of IUIS Phenotypical Classification for Human Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2022;42(7):1508-1520.
86. Thalhammer J, Kindle G, Nieters A, et al. Initial presenting manifestations in 16,486 patients with inborn errors of immunity include infections and noninfectious manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1332-1341.e5.
87. Henriques MT, Goudouris E, Grumach AS. Imunodeficiências secundárias. In: Goudouris E, Grumach AS, Condino Neto A, Aranda C, Solé D, eds. *Erros Inatos Da Imunidade*. Vol 1. Atheneu; 2023:3-59.
88. Makary CA, Purnell PR, O'Brien D, Chaiban R, Demirdağ YY, Ramadan H. Antibody deficiencies are more common in adult versus pediatric recurrent acute rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(5):103004.
89. Rezaei N, de Vries E, Gambieri E, Haddad E. Common presentations and diagnostic approaches. In: Stiehm's Immune Deficiencies - Inborn Errors of Immunity. Elsevier; 2020:3-59.
90. Rêgo-Silva AM, Antunes AA, Falcão A, Rios MCM. Agamaglobulinemias, hipogamaglobulinemias e defeitos de anticorpos específicos. In: Goudouris E, Grumach AS, Condino NA, Aranda C, Solé D, eds. *Erros Inatos Da Imunidade*. Atheneu; 2023:285-298.
91. Grecco O, Souza Lima FM, Franco GR, Kokron CM. Imunodeficiência Comum Variável e IDCV-símile. In: Goudouris E, Grumach AS, Condino Neto A, Aranda C, Solé D, eds. *Erros Inatos Da Imunidade*. Atheneu; 2023:299-318.
92. Tsai M, Wonnapharhown A, Garcia-Lloret MI, Butte MJ. Chronic rhinosinusitis in pediatric immunodeficiency. *Curr Treat Options Allergy*. 2020;7(2):219-232.
93. Grumach AS, Goudouris ES. Inborn Errors of Immunity: how to diagnose them? *J Pediatr*. 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S84-S90.
94. Silva Segundo GR. Avaliação laboratorial da imunidade adaptativa. In: Goudouris E, Grumach AS, Condino Neto A, Aranda C, Solé D, eds. *Erros Inatos Da Imunidade*. Atheneu; 2023:577-588.
95. van Loon JW, van Harn RP, Venekamp RP, Kaper NM, Sachs APE, van der Heijden GJMG. Limited evidence for effects of intranasal corticosteroids on symptom relief for recurrent acute rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):668-673.
96. Kaper NM, Breukel L, Venekamp RP, Grolman W, van der Heijden GJMG. Absence of evidence for enhanced benefit of antibiotic therapy on recurrent acute rhinosinusitis episodes: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):664-667.
97. Veskitkul J, Wongkaewpothong P, Thaweethamchareon T, et al. Recurrent Acute Rhinosinusitis Prevention by Azithromycin in Children with Nonallergic Rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(6):1632-1638.
98. Bhattacharyya N. Surgical treatment of chronic recurrent rhinosinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1805-1808.
99. Bhandarkar ND, Mace JC, Smith TL. Endoscopic sinus surgery reduces antibiotic utilization in rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1(1):18-22.
100. Sohn HG, Park SJ, Ryu IS, Lim HW, Song YJ, Yeo NK. Comparison of Clinical Presentation and Surgical Outcomes Between Recurrent Acute Rhinosinusitis and Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(11):763-769.
101. Rudmik L, Beswick DM, Alt JA, et al. Appropriateness Criteria for Surgery in the Management of Adult Recurrent Acute Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2019;129(1):37-44.
102. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(12):1057-1098.
103. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA*. 2016;315(17):1864-1873.
104. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust*. 2017;207(2):65-69.
105. van Houten CB, Cohen A, Engelhard D, et al. Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults-a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(3):505-514.
106. Piltcher OB, Lubianca Neto JF. Bacterial upper respiratory tract infections in Brazil: bacterial resistance, human resistance, scientific darkness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(2):123-124.
107. Gyssens IC, Wertheim HF. Editorial: Antimicrobial Stewardship in Low- and Middle-Income Countries. *Front Public Health*. 2020;8:617000.
108. Chonmaitree T, Jennings K, Golovko G, et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180630.
109. Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1138-1143.

110. Website. http://www.ial.sp.gov.br/resources/insituto-adolfo-lutz/publicacoes/sireva_2023_2
111. Snidvongs K, Chitsuthipakorn W, Akarapas C, et al. Risk factors of orbital complications in outpatients presenting with severe rhinosinusitis: A case-control study. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(3):587-593.
112. Kosugi EM, Meirelles RC. Complicações de Rinossinusite. In: Pignatari SS, Anselmo-Lima W, eds. *Tratado de Otorrinolaringologia ABORL-CCF.* Vol 1. 3 ed. Elsevier; 2018:384-392.
113. Anselmo-Lima WT, Soares MR, Fonseca JP, et al. Revisiting the orbital complications of acute rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023;89(5):101316.
114. 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(4):712-719.
115. 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(3):344-347.
116. Norton NS, ed. *Netter, Atlas de Anatomia de Cabeça e Pescoço.* Elsevier; 2012.
117. Chandler JR, Langenbrunner DJ, Stevens ER. The pathogenesis of orbital complications in acute sinusitis. *Laryngoscope.* 1970;80(9):1414-1428.
118. Velasco e Cruz AA, Demarco RC, Valera FCP, dos Santos AC, Anselmo-Lima WT, Marquezini RM da S. Orbital complications of acute rhinosinusitis: a new classification. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(5):684-688.
119. 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(3):162-166.
120. Hoxworth JM, Glastonbury CM. Orbital and intracranial complications of acute sinusitis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20(4):511-526.
121. Din-Lovinescu C, Mir G, Blanco C, et al. Intracranial complications of pediatric rhinosinusitis: Identifying risk factors and interventions affecting length of hospitalization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;131:109841.
122. Brook I, Friedman EM, Rodriguez WJ, Controni G. Complications of sinusitis in children. *Pediatrics.* 1980;66(4):568-572.
123. Patel NA, Garber D, Hu S, Kamat A. Systematic review and case report: Intracranial complications of pediatric sinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;86:200-212.
124. Piatt JH Jr. Intracranial suppuration complicating sinusitis among children: an epidemiological and clinical study. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;7(6):567-574.
125. Milinis K, Thompson N, Atsmoni SC, Sharma SD. Sinogenic Intracranial Suppuration in Children: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;167(2):215-223.
126. Albu S, Tomescu E, Bassam S, Merca Z. Intracranial complications of sinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg.* 2001;55(4):265-272.
127. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, Fokkens WJ. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract.* 2012;29(2):147-153.
128. Chen MC, Ho YH, Chong PN, Chen JH. A rare case of septic cavernous sinus thrombosis as a complication of sphenoid sinusitis. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019;31(1):63-65.
129. Oxford LE, McClay J. Complications of acute sinusitis in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(1):32-37.
130. Kou YF, Killeen D, Whittimore B, et al. Intracranial complications of acute sinusitis in children: The role of endoscopic sinus surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;110:147-151.
131. Frazier JL, Ahn ES, Jallo GI. Management of brain abscesses in children. *Neurosurg Focus.* 2008;24(6):E8.
132. Durand ML, Deschler DG. *Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses.* Springer; 2018.
133. Patel AP, Masterson L, Deutsch CJ, Scoffings DJ, Fish BM. Management and outcomes in children with sinogenic intracranial abscesses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(6):868-873.
134. Mishra AK, Fournier PE. The role of Streptococcus intermedius in brain abscess. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(4):477-483.
135. 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;112:10-15.
136. Felsenstein S, Williams B, Shingadia D, et al. Clinical and microbiologic features guiding treatment recommendations for brain abscesses in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):129-135.
137. Otto WR, Paden WZ, Connors M, et al. Suppurative Intracranial Complications of Pediatric Sinusitis: A Single-Center Experience. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(3):309-316.
138. 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(6):433-437.
139. Carr TF. Complications of sinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(4):241-245.
140. Akiyama K, Karaki M, Mori N. Evaluation of adult Pott's puffy tumor: our five cases and 27 literature cases. *Laryngoscope.* 2012;122(11):2382-2388.
141. Verde RCL, de Souza LA, Lessa BF, de Lima CMF, Lessa MM, Lessa HA. Clinical and tomography evolution of frontal osteomyelitis: Case report.

- Arquivos Internacionais de Otorrinolaringologia. 2012;16(01):130-134.
142. Ball SL, Carrie S. Complications of rhinosinusitis. *BMJ*. 2016;352:i795.
143. Conway E. *50 Ideias de Economia*. Leya; 2019.
144. Spaeth J, Krügelstein U, Schlöndorff G. The paranasal sinuses in CT-imaging: development from birth to age 25. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1997;39(1):25-40.
145. Park IH, Song JS, Choi H, et al. Volumetric study in the development of paranasal sinuses by CT imaging in Asian: a pilot study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(12):1347-1350.
146. Wang DY, Wardani RS, Singh K, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011;49(3):264-271.
147. 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(1):70-75.
148. Kristo A, Uhari M, Luotonen J, et al. Paranasal sinus findings in children during respiratory infection evaluated with magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e586-e589.
149. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(4):581-583.
150. Sawada S, Matsubara S. Microbiology of Acute Maxillary Sinusitis in Children. *Laryngoscope*. 2021;131(10):E2705-E2711.
151. Conway SJ, Mueller GD, Shaikh N. Antibiotics for Acute Sinusitis in Children: A Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2024;153(5). doi:10.1542/peds.2023-064244
152. Richards N, Tiedeken SD, Chang CC. Medical management of acute rhinosinusitis in children and adults. In: *Diseases of the Sinuses*. Springer New York; 2014:359-371.
153. Saltagi MZ, Comer BT, Hughes S, Ting JY, Higgins TS. Management of Recurrent Acute Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(6):902-909.
154. Taw MB, Nguyen CT, Wang MB. Integrative Approach to Rhinosinusitis: An Update. *Otolaryngol Clin North Am*. 2022;55(5):947-963.
155. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447-454.
156. Kosugi EM, Chen VG, da Fonseca VMG, Cursino MMP, Neto JAM, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of sinonasal outcome test (SNOT)-22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2011;77(5):663-669.
157. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, et al. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(12):1149-1155.
158. Gregório LL, Andrade JSC, Caparroz FA, Saraceni Neto P, Kosugi EM. Influence of age and gender in the normal values of Sino Nasal Outcome Test-22. *Clinical otolaryngology: official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2015;40(2):115-120.
159. Marambaia PP, Lima MG, Santos KP, Gomes ADM, Sousa MMD, Marques MEDM. Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(1):54-58.
160. Fornazieri MA, Borges BBP, Bezerra TFP, Pinna F de R, Voegels RL. Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(3):202-207.
161. Gregorio LL, Caparroz F, Nunes LMA, Neves LR, Macoto EK. Olfaction disorders: Retrospective study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2014;80(1):11-17.
162. Zucoloto NN, Aguiar FS de, Lopes NMD, et al. Exploring the impact of inflammatory endotypes on olfactory function and quality of life in chronic rhinosinusitis patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(2):101364.
163. Nakanishi M, Brandão PR de P, Freire GSM, et al. Development and validation of the MultiScent-20 digital odour identification test using item response theory. *Sci Rep*. 2024;14(1):15059.
164. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(5):725-732.
165. Fornazieri MA, dos Santos CA, Bezerra TFP, Pinna F de R, Voegels RL, Doty RL. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chem Senses*. 2015;40(2):141-149.
166. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-116.e1.
167. Lund VJ, Kennedy DW, V.J. Lund ISM. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1995;167:17-21.
168. Psaltis AJ, Li G, Vaezeafshar R, Cho KS, Hwang PH. Modification of the Lund-Kennedy endoscopic scoring system improves its reliability and correlation with patient-reported outcome measures. *PubMed Commons. Laryngoscope*. 2015;124(10):2216-2223.
169. Ting F, Hopkins C. Outcome Measures in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2018;6(3):271-275.

170. Cho SH, Ledford D, Lockey RF. Medical Management Strategies in Acute and Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1559-1564.
171. Prior AJ, Calderon MA, Lavelle RJ, Davies RJ. Nasal biopsy: indications, techniques and complications. *Respir Med.* 1995;89(3):161-169.
172. Segal N, Osyntsov L, Olchowski J, Kordeluk S, Plakht Y. Nose biopsy: a comparison between two sampling techniques. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1445-1448.
173. Andrews PJ, Poirrier AL, Lund VJ, 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(2):183-191.
174. Snidvongs K, Lam M, Sacks R, et al. Structured histopathology profiling of chronic rhinosinusitis in routine practice. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(5):376-385.
175. 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(12):1421-1429.
176. Romano FR, Valera FCP, Fornazieri MA, et al. Inflammatory Profile of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp Patients in Brazil: Multicenter Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Published online August 1, 2024. doi:10.1002/ohn.904
177. Benninger MS, Appelbaum PC, Denny JC, Osguthorpe DJ, Stankiewicz JA. Maxillary sinus puncture and culture in the diagnosis of acute rhinosinusitis: the case for pursuing alternative culture methods. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;127(1):7-12.
178. Mendes Neto JA, Guerreiro VMVM, Hirai ERER, et al. The role of maxillary sinus puncture on the diagnosis and treatment of patients with hospital-acquired rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78(4):35-41.
179. Tantilipikorn P, Fritz M, Tanabodee J, Lanza DC, Kennedy DW. A comparison of endoscopic culture techniques for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol.* 2002;16(5):255-260.
180. 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(5):462-470.
181. Vogan JC, Bolger WE, Keyes AS. Endoscopically guided sinonasal cultures: a direct comparison with maxillary sinus aspirate cultures. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122(3):370-373.
182. 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(5):271-274.
183. Sabino HAC, Valera FCP, 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(2):135-142.
184. Browne HP, Forster SC, Anonye BO, et al. Culturing of "unculturable" human microbiota reveals novel taxa and extensive sporulation. *Nature.* 2016;533(7604):543-546.
185. 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(5):580-584.
186. Anselmo-Lima WT, Romano FR, Tamashiro E, et al. Brazilian guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps □ 2024 update. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2024;90(3):101394.
187. 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(1):28-39.
188. Minaldi E, Cahill K. Recent Updates in Understanding NSAID Hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2023;23(3):181-188.
189. Gawinowska M, Specjalski K, Zieliński M, Trzonkowski P, Niedożytko M, Chetmińska M. Basophil Activation Test Is Inferior to Provocation Test in Diagnosing Aspirin Hypersensitivity. *Int Arch Allergy Immunol.* Published online June 7, 2024:1-11.
190. O'Brien EK, Jerschow E, Divekar RD. Management of Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: What Does the Future Hold? *Otolaryngol Clin North Am.* 2024;57(2):265-278.
191. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(1):3-10.
192. Spies JW, Valera FCP, Cordeiro DL, et al. The role of aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82(3):263-268.
193. Lund VJ, Mackay IS. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-184.
194. Wise SK, Damask C, Roland LT, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *International forum of allergy & rhinology.* 2023;13(4):293-859.
195. 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;32(3):121-131.
196. 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(6):635-643.

197. Rosati MG, Peters AT. Relationships among allergic rhinitis, asthma, and chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):44-47.
198. Houssein FA, Phillips KM, Sedaghat AR. When It's Not Allergic Rhinitis: Clinical Signs to Raise a Patient's Suspicion for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024;171(3):708-715.
199. Schleimer RP. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu Rev Pathol*. 2017;12:331-357.
200. Li L, Zhang Y, Liu H, Wang T, Li J, Wang X. Exploring causal relationships between inflammatory cytokines and allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyps: a Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14:1288517.
201. 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(2):93-103.
202. Im YH, Kim DH, Alkharis ZA, et al. Impact of Aeroallergen Sensitization on Chronic Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024;16(3):279-290.
203. GINA. 2024 GINA Main Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2024. Accessed July 25, 2024. <https://ginasthma.org/2024-report/>
204. Lemmetyinen RE, Toppila-Salmi SK, But A, et al. Comorbidities associated with adult asthma: a population-based matched cohort study in Finland. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1). doi:10.1136/bmjresp-2023-001959
205. Massoth L, Anderson C, McKinney KA. Asthma and Chronic Rhinosinusitis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(4). doi:10.3390/medsci7040053
206. Chapurin N, Pynnonen MA, Roberts R, et al. CHEER National Study of Chronic Rhinosinusitis Practice Patterns: Disease Comorbidities and Factors Associated with Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(4):751-756.
207. Frøndø M, Håkansson K, Schwer S, et al. Asthma in ear, nose, and throat primary care patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(3):67-71.
208. Benninger MS, Sindwani R, Holy CE, Hopkins C. Impact of medically recalcitrant chronic rhinosinusitis on incidence of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(2):124-129.
209. Chung SD, Chen PY, Lin HC, Hung SH. Comorbidity profile of chronic rhinosinusitis: a population-based study. *Laryngoscope*. 2014;124(7):1536-1541.
210. Kariyawasam HH, Rotiroti G. Allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and asthma: unravelling a complex relationship. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21(1):79-86.
211. 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(1):91-98.
212. Yoshimura K, Kawata R, Haruna S, et al. Clinical epidemiological study of 553 patients with chronic rhinosinusitis in Japan. *Allergol Int*. 2011;60(4):491-496.
213. Gill AS, Alt JA, Detwiler KY, et al. Management paradigms for chronic rhinosinusitis in individuals with asthma: An evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(9):1758-1782.
214. Liou A, Grubb JR, Schechtman KB, Hamilos DL. Causative and contributive factors to asthma severity and patterns of medication use in patients seeking specialized asthma care. *Chest*. 2003;124(5):1781-1788.
215. Lötvall J, Ekerljung L, Lundbäck B. Multi-symptom asthma is closely related to nasal blockage, rhinorrhea and symptoms of chronic rhinosinusitis-evidence from the West Sweden Asthma Study. Published online 2010:1-9.
216. Aazami A, Sharghi A, Ghofrani M, Anari H, Habibzadeh E. Rhinosinusitis predispose asthmatic patients to severe bronchial asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009;8(4):199-203.
217. Bachert C, Claeys SEM, Tomassen P, van Zele T, Zhang N. Rhinosinusitis and asthma: a link for asthma severity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010;10(3):194-201.
218. Pearlman AN, Chandra RK, Chang D, et al. Relationships between severity of chronic rhinosinusitis and nasal polyposis, asthma, and atopy. *Am J Rhinol Allergy*. 2009;23(2):145-148.
219. Ryu G, Min C, Park B, Choi HG, Mo JH. Bidirectional association between asthma and chronic rhinosinusitis: Two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *Sci Rep*. 2020;10(1):9589.
220. Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J*. 2006;28(1):68-74.
221. Smart BA. Is rhinosinusitis a cause of asthma? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30(3):153-164.
222. Kalogjera L, Vagić D, Baudoin T. Effect of endonasal treatment on cellular markers in mild and moderate asthmatics. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(2):310-313.
223. Kankaanranta H, Viinanen A, Ilmarinen P, et al. Comorbidity Burden in Severe and Nonsevere Asthma: A Nationwide Observational Study (FINASTHMA). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(1):135-145.e9.
224. de Benedictis FM, del Giudice MM, Severini S, Bonifazi F. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(4):358-364.
225. 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(5):993-1002.
226. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(5):877-882.
227. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(3):469-476.
228. 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(6):2051-2057.
229. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45-56.
230. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-976.
231. Kane KJ. The early history and development of functional endoscopic sinus surgery. *J Laryngol Otol*. 2020;134(1):8-13.
232. Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery. Technique. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(10):643-649.
233. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1986;94(2):143-147.
234. Bezerra TFP, Stamm A, Anselmo-Lima WT, et al. Anatomical terminology of the internal nose and paranasal sinuses: cross-cultural adaptation to Portuguese. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2018;84(6):677-686.
235. 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;50(24):1-34.
236. Papadopoulou AM, Chrysikos D, Samolis A, Tsakotos G, Troupis T. Anatomical Variations of the Nasal Cavities and Paranasal Sinuses: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(1):e12727.
237. Braz REF de CD, Toro MDC, Sakuma ETI, Machado VSB, Sakano E. International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC): evaluation of frontoethmoidal cells prevalence in a Brazilian population. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2023;89(6):101309.
238. Liu R, Gong Z. Effect of chitosan-based gel dressing on wound infection, synechia, and granulations after endoscopic sinus surgery of nasal polyps: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2022;19(8):2146-2153.
239. Alaryani RA, Alhedaithy RA. Preventive Measures of Middle Turbinate Lateralization After Endoscopic Sinus Surgery: An Updated Review. *Cureus*. 2021;13(6):e15763.
240. Bolger WE, Kuhn FA, Kennedy DW. Middle turbinate stabilization after functional endoscopic sinus surgery: the controlled synechia technique. *Laryngoscope*. 1999;109(11):1852-1853.
241. Dutton JM, Hinton MJ. Middle turbinate suture conchopexy during endoscopic sinus surgery does not impair olfaction. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(2):125-127.
242. Wawginiak GH, Balsalobre L, Kosugi EM, Mangussi-Gomes JP, Samaniego RE, Stamm AC. Efficacy of syringe-irrigation topical therapy and the influence of the middle turbinate in sinus penetration of solutions. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2017;83(5):546-551.
243. Benkhatar H, Khettab I, Sultanik P, Laccourreye O, Bonfils P. Mucocoele development after endoscopic sinus surgery for nasal polyposis: A long-term analysis. *Ear Nose Throat J*. 2018;97(9):284-294.
244. Vidal F, Coutinho TM, Carvalho Ferreira D de, Souza RC de, Gonçalves LS. Odontogenic sinusitis: a comprehensive review. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(8):623-633.
245. Aukštakalnis R, Simonavičiūtė R, Simuntis R. Treatment options for odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*. 2018;20(1):22-26.
246. Fadda GL, Berrone M, Crosetti E, Succo G. Monolateral sinonasal complications of dental disease or treatment: when does endoscopic endonasal surgery require an intraoral approach? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(4):300-309.
247. 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;139(9):783-787.
248. Albu S, Baciut M. Failures in endoscopic surgery of the maxillary sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(2):196-201.
249. Turfe Z, Ahmad A, Peterson EI, Craig JR. Odontogenic sinusitis is a common cause of unilateral sinus disease with maxillary sinus opacification. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(12):1515-1520.
250. Martu C, Martu MA, Maftei GA, Diaconu-Popa DA, Radulescu L. Odontogenic Sinusitis: From Diagnosis to Treatment Possibilities-A Narrative Review of Recent Data. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(7). doi:10.3390/diagnostics12071600
251. Lin J, Wang C, Wang X, et al. Expert consensus on odontogenic maxillary sinusitis multi-disciplinary treatment. *Int J Oral Sci*. 2024;16(1):11.
252. Craig JR. Odontogenic sinusitis: A state-of-the-art review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2022;8(1):8-15.

253. Zhang Y, Lan F, Li Y, Wang C, Zhang L. Formation of papillary mucosa folds and enhancement of epithelial barrier in odontogenic sinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(11):1281-1288.
254. Goyal VK, Ahmad A, Turfe Z, Peterson EI, Craig JR. Predicting Odontogenic Sinusitis in Unilateral Sinus Disease: A Prospective, Multivariate Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(2):164-171.
255. Wu J, Zheng M, Wang X, Wang S. Endo-Periodontal Lesions-An Overlooked Etiology of Odontogenic Sinusitis. *J Clin Med Res.* 2023;12(21). doi:10.3390/jcm12216888
256. Lu Y, Liu Z, Zhang L, et al. Associations between maxillary sinus mucosal thickening and apical periodontitis using cone-beam computed tomography scanning: a retrospective study. *J Endod.* 2012;38(8):1069-1074.
257. Costa ALF, Fardim KAC, Ribeiro IT, et al. Cone-beam computed tomography texture analysis can help differentiate odontogenic and non-odontogenic maxillary sinusitis. *Imaging Sci Dent.* 2023;53(1):43-51.
258. Wu J, Zheng M, Zhao Y, et al. Bacterial diversity and community characteristics of the sinus and dental regions in adults with odontogenic sinusitis. *BMC Microbiol.* 2023;23(1):201.
259. Tajima S, Nakamura M, Ito S, Matsumoto F, Ikeda K. Presence of anaerobic bacteria and symptoms supports diagnosis of odontogenic sinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2022;43(5):103544.
260. Lu C, Zhao Y, Qin Y, et al. Odontogenic Maxillary Sinusitis Microbiology Compared With Chronic Rhinosinusitis: A Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2024;38(5):324-332.
261. Preda MA, Musat G, Sarafoleanu C. Surgical Endoscopic Treatment of Odontogenic Sinusitis. *Chirurgia.* 2024;119(1):76-86.
262. Kocum P, Šedý J, Traboulsi J, Jiráček P. One-stage combined ENT and dental surgical treatment of odontogenic sinusitis: a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2024;281(3):1347-1356.
263. Sethi DS, Winkelstein JA, Lederman H, Loury MC. Immunologic defects in patients with chronic recurrent sinusitis: diagnosis and management. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;112(2):242-247.
264. Vanlerberghe L, Joniau S, Jorissen M. The prevalence of humoral immunodeficiency in refractory rhinosinusitis: a retrospective analysis. *B-ENT.* 2006;2(4):161-166.
265. Chee L, Graham SM, Carothers DG, Ballas ZK. Immune dysfunction in refractory sinusitis in a tertiary care setting. *Laryngoscope.* 2001;111(2):233-235.
266. Schwitzguébel AJP, Jandus P, Lacroix JS, Seebach JD, Harr T. Immunoglobulin deficiency in patients with chronic rhinosinusitis: Systematic review of the literature and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1523-1531.
267. Alqudah M, Graham SM, Ballas ZK. High prevalence of humoral immunodeficiency patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(6):409-412.
268. Ryan MW, Brooks EG. Rhinosinusitis and comorbidities. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2010;10(3):188-193.
269. Odat H, Alqudah M. Prevalence and pattern of humoral immunodeficiency in chronic refractory sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(10):3189-3193.
270. Mazza JM, Lin SY. Primary immunodeficiency and recalcitrant chronic sinusitis: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(10):1029-1033.
271. Makary CA, Luong AU, Azar A, et al. Evaluation and treatment of rhinosinusitis with primary antibody deficiency in adults: Evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(12):2205-2230.
272. Karadeniz EB, Aliyeva C, Aydemir S, et al. Chronic rhinosinusitis in patients with primary immunodeficiency. *Int Arch Allergy Immunol.* 2023;184(3):302-310.
273. Goudouris ES. Immunodeficiencies: non-infectious manifestations. *J Pediatr (Rio J).* 2021;97 Suppl 1(Suppl 1):S24-S33.
274. Oksenhendler E, Gérard L, Fieschi C, et al. Infections in 252 patients with common variable immunodeficiency. *Clin Infect Dis.* 2008;46(10):1547-1554.
275. Angulo-Pérez G, Vivar-Acevedo E, Vargas-Aguayo A, López-Rocha E. [Prevalence, location and tomographic severity of chronic rhinosinusitis in adult patients with common variable immunodeficiency]. *Rev Alerg Mex.* 2015;62(1):15-21.
276. Bondioni MP, Duse M, Plebani A, et al. Pulmonary and sinus changes in 45 patients with primary immunodeficiencies: computed tomography evaluation. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31(4):620-628.
277. Pinto-Mariz F, Goudouris E. Inborn Errors of Immunity: What to Look for Beyond Infections. <https://www.immunologyresearchjournal.com/articles/inborn-errors-of-immunity-what-to-look-for-beyond-infection.pdf>
278. Ocampo CJ, Peters AT. Antibody deficiency in chronic rhinosinusitis: epidemiology and burden of illness. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(1):34-38.
279. Ahn TS, Wang Z, Kohn LA. Workup and management of immunodeficiency in chronic rhinosinusitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2024;11(3):87-94.
280. Samargandy S, Grose E, Chan Y, Monteiro E, Lee JM, Yip J. Medical and surgical treatment outcomes in patients with chronic rhinosinusitis and immunodeficiency: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(2):162-173.
281. 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. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):425-429.
282. Cler SJ, Ogden MA, Farrell NF, Roland LT, Diffie CE, Schneider JS. When inflammation is not just inflammation-A review of systemic diseases of the nose and sinuses part 2: Granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Am J Otolaryngol.* 2024;45(3):104207.
283. Tateyama K, Umemoto S, Iwano S, Hirano T, Suzuki M. Sinonasal manifestations of granulomatosis with polyangiitis: A retrospective analysis. *Auris Nasus Larynx.* 2024;51(4):625-630.
284. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-1125.
285. Kawaguchi R, Usagawa H, Miyawaki Y, Oiwa H. A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis associated with diffuse alveolar haemorrhage: A case report and case-based review. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2024;8(2):398-403.
286. Webb H, Toppi J, Fairley J, Phillips D. Granulomatosis with Polyangiitis: A Rare but Clinically Important Disease for the Otolaryngologist. *Niger J Clin Pract.* 2024;27(7):819-826.
287. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47.
288. Armengot M, García-Lliverós A, Gómez MJ, Navarro A, Martorell A. Sinonasal involvement in systemic vasculitides and cocaine-induced midline destructive lesions: Diagnostic controversies. *Allergy Rhinol.* 2013;4(2):e94-e99.
289. Holme SS, Kilian K, Eggesbø HB, Moen JM, Molberg Ø. Impact of baseline clinical and radiological features on outcome of chronic rhinosinusitis in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):18.
290. Carnevale C, Arancibia-Tagle D, Sarría-Echegaray P, Til-Pérez G, Tomás-Barberán M. Head and neck manifestations of Granulomatosis with Polyangiitis: A retrospective analysis of 19 patients and review of the literature. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019;23(2):165-171.
291. Lopes L de O. Cranial nerve impairment in granulomatosis with polyangeitis (GPA) C-ANCA negative. *Rev Bras Oftalmol.* 2018;77(4). doi:10.5935/0034-7280.20180044
292. Pendolino AL, Benschetrit G, Navaratnam AV, et al. The role of ANCA in the management of cocaine-induced midline destructive lesions or ENT pseudo-granulomatosis with polyangiitis: a London multicentre case series. *Laryngoscope.* 2024;134(6):2609-2616.
293. Monti S, Delvino P, Riboli M, et al. The role of trimethoprim/sulfametoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology.* 2021;60(8):3553-3564.
294. D'Anza B, Langford CA, Sindwani R. Sinonasal imaging findings in granulomatosis with polyangiitis (Wegener granulomatosis): A systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2017;31(1):16-21.
295. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff).* 2017;13(3):166-178.
296. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MPF, et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1248-1258.
297. Shoemark A, Griffin H, Wheway G, et al. Genome sequencing reveals underdiagnosis of primary ciliary dyskinesia in bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2022;60(5). doi:10.1183/13993003.00176-2022
298. Lucas JS, Davis SD, Omran H, Shoemark A. Primary ciliary dyskinesia in the genomics age. *Lancet Respir Med.* 2020;8(2):202-216.
299. Kempeneers C, Chilvers MA. To beat, or not to beat, that is question! The spectrum of ciliopathies. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(8):1122-1129.
300. 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. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):115-132.
301. Whitsett JA. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(Suppl 3):S143-S148.
302. Rodrigues F, Freire AP, Uzeloto J, et al. Particularities and Clinical Applicability of Saccharin Transit Time Test. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019;23(2):229-240.
303. 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(6):1264-1276.
304. Crowley S, Azevedo I, Boon M, et al. Access to medicines for rare diseases: beating the drum for primary ciliary dyskinesia. *ERJ Open Res.* 2020;6(3). doi:10.1183/23120541.00377-2020
305. Mirra V, Werner C, Santamaria F. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. *Front Pediatr.* 2017;5:135.
306. Fitzgerald DA, Shapiro AJ. When to suspect primary ciliary dyskinesia in children. *Paediatr Respir Rev.* 2016;18:3-7.
307. Pappa AK, Sullivan KM, Lopez EM, et al. Sinus Development and Pneumatization in a Primary Ciliary Dyskinesia Cohort. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(1):72-76.
308. Bush A, Payne D, Pike S, Jenkins G, Henke MO, Rubin BK. Mucus properties in children with primary ciliary dyskinesia: comparison with cystic fibrosis. *Chest.* 2006;129(1):118-123.

309. Arndal E, Johansen HK, Haagenen JAJ, et al. Primary ciliary dyskinesia patients have the same clone in sinuses and lungs. *Eur Respir J.* 2020;55(1). doi:10.1183/13993003.01472-2019.
310. Pifferi M, Bush A, Rizzo M, et al. Olfactory dysfunction is worse in primary ciliary dyskinesia compared with other causes of chronic sinusitis in children. *Thorax.* 2018;73(10):980-982.
311. Toro MDC, Ribeiro JD, Marson FAL, et al. Challenges in Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia in a Brazilian Tertiary Hospital. *Genes.* 2022;13(7). doi:10.3390/genes13071252
312. Shoemark A, Dell S, Shapiro A, Lucas JS. ERS and ATS diagnostic guidelines for primary ciliary dyskinesia: similarities and differences in approach to diagnosis. *Eur Respir J.* 2019;54(3). doi:10.1183/13993003.01066-2019
313. Leigh MW, Ferkol TW, Davis SD, et al. Clinical Features and Associated Likelihood of Primary Ciliary Dyskinesia in Children and Adolescents. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1305-1313.
314. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-1112.
315. 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. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(12):986-991.
316. Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(1):32-38.
317. 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. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):240-247.
318. Bhatt JM, Muhonen EG, Meier M, Sagel SD, Chan KH. Rhinosinusitis in Pediatric Primary Ciliary Dyskinesia: Impact of Disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(5):877-880.
319. Grayson JW, Cavada M, Harvey RJ. Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery.* 2019;48(1):23.
320. Bassiouni A, Paramasivan S, Shiffer A, et al. Microbiotyping the Sinonasal Microbiome. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2020;10(April). doi:10.3389/fcimb.2020.00137
321. Cho SH, Hamilos DL, Han DH, Laidlaw TM. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(5):1505-1511.
322. Kim DH, Kim Y, Lim IG, et al. Effect of Postoperative Xylitol Nasal Irrigation on Patients with Sinonasal Diseases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(3):550-555.
323. Silva CFFS da, Silva FER da, Pauna HF, Hurtado JGGM, Dos Santos MCJ. Symptom assessment after nasal irrigation with xylitol in the postoperative period of endonasal endoscopic surgery. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88(2):243-250.
324. Ribeiro JD, Ribeiro MAG de O, Ribeiro AF. [Controversies in cystic fibrosis--from pediatrician to specialist]. *J Pediatr.* 2002;78 Suppl 2:S171-S186.
325. Sakano E, Ribeiro AF, Barth L, Condino Neto A, Ribeiro JD. Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(1):41-50.
326. Kang SH, Dalcin P de TR, Piltcher OB, Migliavacca R de O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):65-76.
327. Bacalhau M, Camargo M, Magalhães-Ghiotto GAV, Drumond S, Castelletti CHM, Lopes-Pacheco M. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor: A Life-Changing Triple Combination of CFTR Modulator Drugs for Cystic Fibrosis. *Pharmaceuticals.* 2023;16(3). doi:10.3390/ph16030410
328. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):e37-e38.
329. Weinstock MS, Shaffer AD, Stapleton AL. Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5):103016.
330. Ng RTY, Marson FA de L, Ribeiro JD, et al. Nasal potential difference in cystic fibrosis considering severe CFTR mutations. *Dis Markers.* 2015;2015:306825.
331. Faria AG, Marson FAL, Gomez CC de S, et al. Quality of sweat test (ST) based on the proportion of sweat sodium (Na) and sweat chloride (Cl) as diagnostic parameter of cystic fibrosis: are we on the right way? *Diagn Pathol.* 2016;11(1):103.
332. Kos R, Neerincx AH, Fenn DW, et al. Real-life efficacy and safety of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on severe cystic fibrosis lung disease patients. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10(6):e01015.
333. Beswick DM, Humphries SM, Balkissoon CD, et al. Impact of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Therapy on Chronic Rhinosinusitis and Health Status: Deep Learning CT Analysis and Patient-reported Outcomes. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19(1):12-19.
334. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(1):1-24.
335. Cho DY, Grayson JW, Woodworth BA. Unified Airway-Cystic Fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(1):125-136.
336. Safi C, Zheng Z, Dimango E, Keating C, Gudis DA. Chronic Rhinosinusitis in Cystic Fibrosis: Diagnosis and Medical Management. *Med Sci (Basel).* 2019;7(2). doi:10.3390/medsci7020032

337. Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(3):368-374.
338. Kimple AJ, Senior BA, Naureckas ET, et al. Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(9):1089-1103.
339. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(5):376-380.
340. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(3):519-523.
341. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central compartment atopic disease. *American journal of rhinology & allergy*. 2017;31(4):228-234.
342. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope*. 2018;128(9):2015-2021.
343. Bolk KG, Edwards TS, Wise SK, DelGaudio JM. Allergy and Asthma Prevalence and Management Across Nasal Polyp Subtypes. *Otolaryngol Clin North Am*. 2024;57(2):253-263.
344. DelGaudio JM. Central compartment atopic disease: the missing link in the allergy and chronic rhinosinusitis with nasal polyps saga. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(10):1191-1192.
345. Lau L, Low T, Ong YK, Xinni X. Endoscopic and Radiologic Central Compartment Disease as Predictors of Perennial Inhalant Allergen Sensitization in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2024;38(3):178-184.
346. Rubel KE, Lubner RJ, Lopez AA, et al. Inflammatory characteristics of central compartment atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(12):2133-2143.
347. 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*. 2020;10(2):183-189.
348. 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(1):12-15.
349. Bolk KG, Wise SK. Biologic Therapies across Nasal Polyp Subtypes. *J Pers Med*. 2024;14(4). doi:10.3390/jpm14040432.
350. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023;61(3):194-202.
351. Stevens WW, Cahill KN. Mechanistic and clinical updates in AERD: 2021-2022. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1448-1456.
352. Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov*. 2023;22(9):743-767.
353. Supron AD, Omilabu V, Bailey L, Buchheit KM, Laidlaw TM. Absolute eosinophil counts in aspirin-exacerbated respiratory disease are distinctly elevated and correlate inversely with respiratory function. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(5):1372-1373.
354. Sella GCP, Tamashiro E, Sella JA, et al. Asthma Is the Dominant Factor for Recurrence in Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):302-309.
355. Gill AS, Pulsipher A, Sumsion JS, Howe H, Alt JA. Comorbid asthma may be associated with local inflammatory profile switching among patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12(5):784-787.
356. 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(8):691-700.
357. van der Lans RJJ, Fokkens WJ, Reitsma S. Therapeutic Options for Chronic Rhinosinusitis in N-ERD Patients. *Front Allergy*. 2021;2:734000.
358. Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK. Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1286-1295.
359. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):827-844.
360. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):286-287.e1-e9.
361. Hellings PW, Alobid I, Anselmo-Lima WT, et al. EUFOREA/EPOS2020 statement on the clinical considerations for chronic rhinosinusitis with nasal polyps care. *Allergy*. 2024;79(5):1123-1133.
362. Vega A, Peña MI, Torrado I. Use of Rapid Drug Desensitization in Delayed Hypersensitivity Reactions to Chemotherapy and Monoclonal Antibodies. *Front Allergy*. 2021;2:786863.
363. Kuhn DM. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2281.

364. Walters KM, Waldram JD, Woessner KM, White AA. Long-term Clinical Outcomes of Aspirin Desensitization With Continuous Daily Aspirin Therapy in Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(4):280-286.
365. Van Broeck D, Steelant B, Scadding G, Hellings PW. Monoclonal antibody or aspirin desensitization in NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)? *Front Allergy*. 2023;4:1080951.
366. Katial RK, Strand M, Prasertsuntarasai T, Leung R, Zheng W, Alam R. The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(4):738-744.
367. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951;27(2):277-301.
368. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med Res*. 2023;12(18). doi:10.3390/jcm12185996
369. Mohammad AJ, Jacobsson LTH, Westman KWA, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology*. 2009;48(12):1560-1565.
370. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393.
371. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-1594.
372. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J*. 2016;48(5):1429-1441.
373. Baldini C, Talarico R, Della Rossa A, Bombardieri S. Clinical manifestations and treatment of Churg-Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2010;36(3):527-543.
374. Cho HJ, Yune S, Seok JM, et al. Clinical Characteristics and Treatment Response of Peripheral Neuropathy in the Presence of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Experience at a Single Tertiary Center. *J Clin Neurol*. 2017;13(1):77-83.
375. Padoan R, Marconato M, Felicetti M, et al. Overall Disability Sum Score for Clinical Assessment of Neurological Involvement in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(4):197-202.
376. Micheletti RG, Chiesa Fuxench Z, Craven A, et al. Cutaneous Manifestations of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(10):1741-1747.
377. Lyons PA, Peters JE, Alberici F, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun*. 2019;10(1):5120.
378. Moiseev S, Bossuyt X, Arimura Y, et al. International Consensus on ANCA Testing in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online June 25, 2020. doi:10.1164/rccm.202005-162850
379. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):309-314.
380. Kaya Akca U, Batu ED, Jelusic M, et al. Comparison of EULAR/PRINTO/PReS Ankara 2008 and 2022 ACR/EULAR classification criteria for granulomatosis with polyangiitis in children. *Rheumatology*. 2024;63(S12):S1122-S1128.
381. 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 Rheum*. 2013;65(1):270-281.
382. Singh JA, Solomon DH, Dougados M, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):348-352.
383. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1366-1383.
384. Hopkins C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *N Engl J Med*. 2019;381(1):55-63.
385. Johansson L, Akerlund A, Holmberg K, Melén I, Bende M. Prevalence of nasal polyps in adults: the Skövde population-based study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(7):625-629.
386. Kato A, Peters AT, Stevens WW, Schleimer RP, Tan BK, Kern RC. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. *Allergy*. 2022;77(3):812-826.
387. Takabayashi T, Schleimer RP. Formation of nasal polyps: The roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):740-750.
388. Szucs E, Ravandi S, Goossens A, Beel M, Clement PAR. Eosinophilia in the ethmoid mucosa and its relationship to the severity of inflammation in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*. 2002;16(3):131-134.
389. Kountakis SE, Arango P, Bradley D, Wade ZK, Borish L. Molecular and cellular staging for the severity of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2004;114(11):1895-1905.

390. Katotomichelakis M, Tantilipikorn P, Holtappels G, et al. Inflammatory patterns in upper airway disease in the same geographical area may change over time. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(5):354-360.
391. Kim SJ, Lee KH, Kim SW, Cho JS, Park YK, Shin SY. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(3):431-437.
392. Glicklich RE, Metson R, Glicklich RE, Metson R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngology--head and neck surgery*. 1995;113(1):104-109.
393. DelGaudio JM, Wise SK, Wise JC. Association of radiological evidence of frontal sinus disease with the presence of frontal pain. *Am J Rhinol*. 2005;19(2):167-173.
394. Chong LY, Head K, Hopkins C, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011995.
395. Liu L, Pan M, Li Y, Tan G, Yang Y. Efficacy of nasal irrigation with hypertonic saline on chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2020;86(5):639-646.
396. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Schilder AGM, Burton MJ. Intranasal steroids versus placebo or no intervention for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD011996.
397. Bernstein JA, White AA, Han JK, Lang DM, Elkayam D, Baroody FM. Review of evidence supporting the use of nasal corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(1):46-57.
398. Silva BRC, Tyler MA, Ma Y, et al. Incidence of hypocortisolism with long-term budesonide irrigation for chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2024;14(1):78-85.
399. Jung SM, Kwak JH, Kim MK, Tae K, Cho SH, Jeong JH. The Long-Term Effects of Budesonide Nasal Irrigation in Chronic Rhinosinusitis with Asthma. *J Clin Med*. 2022;11(10):2690.
400. Deconde AS, Mace JC, Smith TL. Does endoscopic sinus surgery reduce symptom burden and improve quality of life in patients with chronic rhinosinusitis? A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(3):209-217.
401. Caetano JVB, Valera FCP, Anselmo-Lima WT, Tamashiro E. Non-antibiotic antimicrobial agents for chronic rhinosinusitis: a narrative review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024;90(4):101436.
402. Sakalar EG, Muluk NB, Kar M, Cingi C. Aspirin-exacerbated respiratory disease and current treatment modalities. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1291-1300.
403. Lourijen ES, Reitsma S, Vleming M, et al. Endoscopic sinus surgery with medical therapy versus medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):337-346.
404. 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(3):581-592.
405. 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(1):10-17.
406. 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(5):399-414.
407. Gill AS, Smith KA, Meeks H, et al. Asthma increases long-term revision rates of endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(8):1197-1206.
408. Hamada K, Oishi K, Chikumoto A, et al. Impact of sinus surgery on type 2 airway and systemic inflammation in asthma. *J Asthma*. 2021;58(6):750-758.
409. Günel C, Başak HS, Bleier BS. Oral steroids and intraoperative bleeding during endoscopic sinus surgery. *B-ENT*. 2015;11(2):123-128.
410. 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(9):2041-2045.
411. Kominsky E, Liu KY, Ninan S, et al. Seeking an optimal dose of preoperative corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(4):103476.
412. Peric A, Vojvodic D, Baletic N, Peric A, Miljanovic O. Influence of allergy on the immunomodulatory and clinical effects of long-term low-dose macrolide treatment of nasal polyposis. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010;154(4):327-333.
413. Jaouni M. Anatomic variations of the paranasal sinuses on CT scan in patients with chronic sinusitis. *Hadhrumout J Med Sci*. 2013;2(2):221-223.
414. Error M, Ashby S, Orlandi RR, Alt JA. Single-Blinded Prospective Implementation of a Preoperative Imaging Checklist for Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(1):177-180.
415. Hopkins C. Surgery and uncontrolled chronic rhinosinusitis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4):315-317.
416. Ayoub N, Walgama E, Thamboo A, et al. Correlation between extent of sinus surgery, radiographic disease, and postoperative outcomes. *Rhinology*. 2020;58(1):36-44.

417. Blauwblomme M, Gevaert P, Van Zele T. Chronic Rhinosinusitis: Matching the Extent of Surgery with Pathology or Does the Extent of Surgery Matter? *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2023;11(3):273-285.
418. Marks SC. Learning curve in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(2):215-218.
419. Kennedy DW, Zinreich SJ, Rosenbaum AE, Johns ME. Functional endoscopic sinus surgery. Theory and diagnostic evaluation. *Arch Otolaryngol.* 1985;111(9):576-582.
420. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery--concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94(2):147-156.
421. Felippu A. Nasal centripetal endoscopic sinus surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(9):581-585.
422. Sanjuan de Moreta G, Cardoso-López I, Poletti-Serafini D. Centripetal endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis: a 6-year experience. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(4):349-352.
423. Cascio F, Gazia F, D'Alcontres FS, et al. The centripetal endoscopic sinus surgery in patients with cystic fibrosis: A preliminary study. *Am J Otolaryngol.* 2023;44(4):103912.
424. Catalano PJ, Strouch M. The minimally invasive sinus technique: theory and practice. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(2):401-409, viii.
425. Setliff RC 3rd. Minimally invasive sinus surgery: the rationale and the technique. *Otolaryngol Clin North Am.* 1996;29(1):115-124.
426. Loftus CA, Yoo F, Desiato VM, Schlosser RJ, Soler ZM. Treatment of Recalcitrant Maxillary Sinusitis With Endoscopic Modified Medial Maxillectomy: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(1):127-133.
427. Abuzeid WM, Vakil M, Lin J, et al. Endoscopic modified Lothrop procedure after failure of primary endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(5):605-613.
428. Bikhazi N, Light J, Truitt T, Schwartz M, Cutler J, REMODEL Study Investigators. Standalone balloon dilation versus sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial with 1-year follow-up. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(4):323-329.
429. Sinha P, Tharakan T, Payne S, Piccirillo JF. Balloon Sinus Dilation Versus Functional Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2023;132(5):578-588.
430. Van Zele T, Pauwels B, Dewaele F, Gevaert P, Bachert C. Prospective study on the outcome of the sphenoid drill out procedure. *Rhinology.* 2018;56(2):178-182.
431. Barham HP, Hall CA, Hernandez SC, et al. Impact of Draf III, Draf IIb, and Draf IIa frontal sinus surgery on nasal irrigation distribution. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(1):49-52.
432. Harvey RJ, Debnath N, Srubiski A, Bleier B, Schlosser RJ. Fluid residuals and drug exposure in nasal irrigation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141(6):757-761.
433. Thomas WW 3rd, Harvey RJ, Rudmik L, Hwang PH, Schlosser RJ. Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(9):691-703.
434. 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 Allergy.* 2013;27(3):221-233.
435. Li W, Ho J, Grayson JW, et al. Evaluation of Diffuse Type 2 Dominant or Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Corticosteroid Irrigation After Surgical Neosinus Cavity Formation. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;147(4):360-367.
436. 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(10):1557-1561.
437. Jankowski R, Rumeau C, Nguyen DT, Gallet P. Updating nasalisation: From concept to technique and results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135(5):327-334.
438. 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(6):1286-1292.
439. Jankowski R. *The Evo-Devo Origin of the Nose, Anterior Skull Base and Midface.* Springer Science & Business Media; 2013.
440. Bachert C, Zhang N, Hellings PW, Bousquet J. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1543-1551.
441. Ziegler A, Patadia M, Patel C. Current practices regarding middle turbinate resection among otolaryngologists. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2023;9(2):183-188.
442. Hudon MA, Wright ED, Fortin-Pellerin E, Bussières M. Resection versus preservation of the middle turbinate in surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: a randomized controlled trial. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47(1):67.
443. Choby GW, Hobson CE, Lee S, Wang EW. Clinical effects of middle turbinate resection after endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(6):502-507.
444. Scangas GA, Bleier BS, Husain Q, Holbrook EH, Gray ST, Metson R. Does bilateral inferior turbinate reduction affect long-term quality-of-life outcomes

- in patients undergoing endoscopic sinus surgery? *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(6):601-606.
445. 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(9):1047-1051.
446. Stein NR, Jafari A, DeConde AS. Revision rates and time to revision following endoscopic sinus surgery: A large database analysis. *Laryngoscope.* 2018;128(1):31-36.
447. 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.* 2020;10(2):199-207.
448. Levine CG, Casiano RR. Revision Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(1):143-164.
449. Beswick DM, Ramakrishnan VR. The Utility of Image Guidance in Endoscopic Sinus Surgery: A Narrative Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(3):286-290.
450. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Bignami M, Castelnuovo P, Arosio AD. Comprehensive access strategies to the frontal sinus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;31(1):57-64.
451. Eloy JA, Marchiano E, Vázquez A. Extended Endoscopic and Open Sinus Surgery for Refractory Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(1):165-182.
452. Noller M, Fischer JL, Gudis DA, Riley CA. The Draf III procedure: A review of indications and techniques. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2022;8(1):1-7.
453. Ashman A, Psaltis AJ, Wormald PJ, Tan NCW. Extended endoscopic approaches to the maxillary sinus. *J Laryngol Otol.* 2020;134(6):473-480.
454. Zhou B, Han DM, Cui SJ, Huang Q, Wang CS. Intranasal endoscopic prelacrima recess approach to maxillary sinus. *Chin Med J.* 2013;126(7):1276-1280.
455. Morrissey DK, Wormald PJ, Psaltis AJ. Prelacrimal approach to the maxillary sinus. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(2):214-218.
456. Konstantinidis I, Constantinidis J. Indications for open procedures in the endoscopic era. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(1):50-56.
457. Sekhar V, Ao J, Iqbal I, Ooi EH, Munn Z. Effectiveness of endoscopic versus external surgical approaches in the treatment of orbital complications of rhinosinusitis: a systematic review protocol. *JBIR Database System Rev Implement Rep.* 2019;17(11):2378-2389.
458. Chorney SR, Buzi A, Rizzi MD. The Role of Endoscopic Sinus Surgery in Children Undergoing External Drainage of Non-Medial Subperiosteal Orbital Abscess. *Am J Rhinol Allergy.* 2021;35(3):288-295.
459. Roithmann R, Uren B, Pater J, Wormald PJ. Endoscopic drainage of a superiorly based subperiosteal orbital abscess. *Laryngoscope.* 2008;118(1):162-164.
460. Stankiewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 1989;22(4):749-758.
461. Koizumi M, Suzuki S, Matsui H, Fushimi K, Yamasoba T, Yasunaga H. Trends in complications after functional endoscopic sinus surgery in Japan: A comparison with a previous study (2007-2013vs. 2013-2017). *Auris Nasus Larynx.* 2020;47(5):814-819.
462. Ramakrishnan VR, Kingdom TT, Nayak JV, Hwang PH, Orlandi RR. Nationwide incidence of major complications in endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2(1):34-39.
463. Tan BK, Chandra RK. Postoperative prevention and treatment of complications after sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(4):769-779.
464. Khanna A, Sama A. Managing Complications and Revisions in Sinus Surgery. *Curr Otorhinolaryngol Rep.* 2019;7(1):79-86.
465. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Kondo K, Yamasoba T. Complication rates after functional endoscopic sinus surgery: analysis of 50,734 Japanese patients. *Laryngoscope.* 2015;125(8):1785-1791.
466. Bayer K, Hamidovic S, Besser G, Mueller CA, Liu DT. Factors Associated with Revision Sinus Surgery in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *J Pers Med.* 2022;12(2). doi:10.3390/jpm12020167
467. Lu PC, Lee TJ, Huang CC, Chang PH, Chen YW, Fu CH. Serum eosinophil cationic protein: a prognostic factor for early postoperative recurrence of nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(4):766-772.
468. Marks SC, Shamsa F. Evaluation of prognostic factors in endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol.* 1997;11(3):187-191.
469. Li Y, Zhang GH, Liu X, Ye J, Zeng ZP. Clinical prognostic factors of chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(2):113-117.
470. Eloy P, Andrews P, Poirrier AL. Postoperative care in endoscopic sinus surgery: a critical review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(1):35-42.
471. 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(11):CD011988.
472. Fernandes SV. Postoperative care in functional endoscopic sinus surgery? *Laryngoscope.* 1999;109(6):945-948.
473. Ryan RM, Whittet HB, Norval C, Marks NJ. Minimal follow-up after functional endoscopic sinus surgery. Does it affect outcome? *Rhinology.* 1996;34(1):44-45.
474. Fang CH, Fastenberg JH, Fried MP, Jerschow E, Akbar NA, Abuzeid WM. Antibiotic use patterns in endoscopic sinus surgery: a survey of the American Rhinologic Society membership. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(4):522-529.

475. Swords CE, Wong JJ, Stevens KN, Psaltis AJ, Wormald PJ, Tan NCW. The Use of Postoperative Antibiotics Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(5):700-712.
476. Patel PN, Jayawardena ADL, Walden RL, Penn EB, Francis DO. Evidence-Based Use of Perioperative Antibiotics in Otolaryngology. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;158(5):783-800.
477. Shu F, Li CX, Zhang F, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Macrolide in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;169(6):1424-1435.
478. 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;129(7):1510-1519.
479. Bezerra TFP, Pezato R, de Barros PM, et al. Prospective evaluation of clarithromycin in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2021;87(3):298-304.
480. Pundir V, Pundir J, Lancaster G, et al. Role of corticosteroids in Functional Endoscopic Sinus Surgery-a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2016;54(1):3-19.
481. Chang MT, Noel J, Ayoub NF, et al. Oral Corticosteroids Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;147(5):434-441.
482. 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(6):417-430.
483. Satdhabudha A, Poachanukoon O. Efficacy of buffered hypertonic saline nasal irrigation in children with symptomatic allergic rhinitis: a randomized double-blind study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(4):583-588.
484. Low THH, 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. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):225-231.
485. 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(8):673-679.
486. 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(4):297-305.
487. Macdonald KI, Wright ED, Sowerby LJ, et al. Squeeze bottle versus saline spray after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a pilot multicentre trial. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(1):e13-e17.
488. 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(5):415-421.
489. 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(4):461-470.
490. 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(5):1397-1403.
491. Kosugi EM, Moussalem GF, Simões JC, et al. Topical therapy with high-volume budesonide nasal irrigations in difficult-to-treat chronic rhinosinusitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(2):191-197.
492. Lin L, Tang X, Wei J, Dai F, Sun G. Xylitol nasal irrigation in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol*. 2017;38(4):383-389.
493. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Laryngoscope*. 2011;121(11):2468-2472.
494. Wijewickrama RC, Catalano PJ, Gupta R, et al. Efficacy of targeted middle meatal antibiotics and endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(4):329-332.
495. 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(1):85-90.
496. 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(4):276-280.
497. 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(1):38-40.
498. Turner JH, Wu J, Dorminy CA, Chandra RK. Safety and tolerability of surfactant nasal irrigation. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(8):809-812.
499. 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;7(4):365-372.
500. 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(4):300-308.

501. 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. *J Med Assoc Thai.* 2012;95(1):58-63.
502. Kennedy DW. The PROPEL™ steroid-releasing bioabsorbable implant to improve outcomes of sinus surgery. *Expert Rev Respir Med.* 2012;6(5):493-498.
503. 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(6):1004-1011.
504. Singh A, Luong AU, Fong KJ, et al. Bioabsorbable steroid-releasing implants in the frontal sinus ostia: a pooled analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(2):131-139.
505. Shen J, Welch K, Kern R. Mometasone furoate sinus implant - a new targeted approach to treating recurrent nasal polyp disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(12):1163-1170.
506. 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(11):861-870.
507. 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(6):573-581.
508. Rivelli GG, Perez AC, Silva PHR, et al. Biodegradable Electrospun Nanofibers: A New Approach For Rhinosinusitis Treatment. *Eur J Pharm Sci.* 2021;163:105852.
509. Zamaili AM, Kueh YC, Mohamad S, Abdullah B. The impact of middle meatal steroid-eluting implants on the postoperative outcomes of chronic rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* Published online March 22, 2024. doi:10.1016/j.anorl.2024.02.014
510. Anselmo-Lima WT, Tamashiro E, Romano FR, et al. Guideline for the use of immunobiologics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2022;88(3):471-480.
511. Sarinho FW, de Paula Motta Rubini N, Costa AJF, et al. Guia prático para o uso de imunobiológicos em doenças alérgicas - ASBAI. *Arq Asmas Alerg Imunol.* 2023;7(4):339-366.
512. Penn R, Mikula S. The role of anti-IgE immunoglobulin therapy in nasal polyposis: a pilot study. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):428-432.
513. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):595-605.
514. Mostafa BE, Fadel M, Mohammed MA, Hamdi TAH, Askoura AM. Omalizumab versus intranasal steroids in the post-operative management of patients with allergic fungal rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(1):121-128.
515. Weng CM, Wu WC, Lee MJ, et al. Influence of Staphylococcal enterotoxin-specific IgE sensitization on therapeutic efficacy of omalizumab therapy in severe asthma. *Respirology.* 2024;29(3):252-255.
516. De Prado Gomez L, Khan AH, Peters AT, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab Versus Omalizumab in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps and Asthma: EVEREST Trial Design. *Am J Rhinol Allergy.* 2022;36(6):788-795.
517. Han JK, Bachert C, Fokkens W, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(10):1141-1153.
518. Domínguez-Sosa MS, Cabrera-Ramírez MS, Marrero-Ramos MDC, et al. Real-Life Effectiveness of Mepolizumab in Refractory Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Biomedicines.* 2023;11(2). doi:10.3390/biomedicines11020485
519. Fujieda S, Wang C, Yoshikawa M, et al. Mepolizumab in CRSwNP/ECRS and NP: the phase III randomised MERIT trial in Japan, China, and Russia. *Rhinology.* 2024;62(5):576-589.
520. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-1932.
521. 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. *The Lancet.* 2019;394(10209):1638-1650.
522. De Corso E, Pasquini E, Trimarchi M, et al. Dupilumab in the treatment of severe uncontrolled chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A multicentric observational Phase IV real-life study (DUIREAL). *Allergy.* 2023;78(10):2669-2683.
523. Peters AT, Han JK, Hellings P, et al. Indirect Treatment Comparison of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(6):2461-2471.e5.
524. Hellings PW, Verhoeven E, Fokkens WJ. State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP. *Rhinology.* 2021;59(2):151-163.
525. van der Lans RJL, Fokkens WJ, Adriaensens GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2022;77(2):670-674.

526. Chen J, Wang H, Zhang C, et al. Comparative short-term efficacy of endoscopic sinus surgery and biological therapies in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A network meta-analysis. *Clin Transl Allergy*. 2023;13(6):e12269.
527. Wechsler ME, Klion AD, Paggiaro P, et al. Effect of dupilumab on blood eosinophil counts in patients with asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, atopic dermatitis, or eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2695-2709.
528. Saco TV, Pepper AN, Lockey RF. Benralizumab for the treatment of asthma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):405-413.
529. Bachert C, Han JK, Desrosiers MY, et al. Efficacy and safety of benralizumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1309-1317.e12.
530. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, et al. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):260-274.
531. Le TT, Emmanuel B, Katial R, et al. Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma and Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: The Real-World, Multi-Country RANS Observational Study. *J Asthma Allergy*. 2024;17:313-324.
532. Pelaia C, Crimi C, Benfante A, et al. Sustained remission induced by 2 years of treatment with benralizumab in patients with severe eosinophilic asthma and nasal polyposis. *Respirology*. Published online June 7, 2024. doi:10.1111/resp.14767
533. Padilla-Galo A, Moya Carmona I, Ausín P, et al. Achieving clinical outcomes with benralizumab in severe eosinophilic asthma patients in a real-world setting: orbe II study. *Respir Res*. 2023;24(1):235.
534. Wechsler ME, Colice G, Griffiths JM, et al. SOURCE: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in reducing oral corticosteroid use in adults with oral corticosteroid dependent asthma. *Respir Res*. 2020;21(1):264.
535. Laidlaw TM, Menzies-Gow A, Caveney S, et al. Tezepelumab Efficacy in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma with Comorbid Nasal Polyps in NAVIGATOR. *J Asthma Allergy*. 2023;16:915-932.
536. Ramadan HH. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2024;281(3):1131-1137.
537. Baumann I, Yılmaz Topçuoğlu MS, Hackenberg S, Sommerburg O. [Pediatric chronic rhinosinusitis]. *HNO*. 2024;72(4):250-256.
538. Snidvongs K, Sangubol M, Poachanukoon O. Pediatric Versus Adult Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(8):29.
539. Heath J, Hartzell L, Putt C, Kennedy JL. Chronic Rhinosinusitis in Children: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(7):37.
540. Murtomäki A, Helevä A, Torkki P, et al. Comorbidities of chronic rhinosinusitis in children and adults. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(4):e12354.
541. Chandy Z, Ference E, Lee JT. Clinical Guidelines on Chronic Rhinosinusitis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(2):14.
542. Belcher R, Virgin F. The Role of the Adenoids in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(2). doi:10.3390/medsci7020035
543. Hamilos DL. Pediatric chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2015;29(6):414-420.
544. Jones NS, Strobl A, Holland I. A study of the CT findings in 100 patients with rhinosinusitis and 100 controls. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1997;22(1):47-51.
545. Lee D, Rosenfeld RM. Adenoid bacteriology and sinonasal symptoms in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;116(3):301-307.
546. Ramadan HH. Revision endoscopic sinus surgery in children: surgical causes of failure. *Laryngoscope*. 2009;119(6):1214-1217.
547. Neff L, Adil EA. What is the role of the adenoid in pediatric chronic rhinosinusitis? *Laryngoscope*. 2015;125(6):1282-1283.
548. Wood AJ, Antoszewska H, Fraser J, Douglas RG. Is chronic rhinosinusitis caused by persistent respiratory virus infection? *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1(2):95-100.
549. Tantimongkolsuk C, Pornrattananarungsee S, Chiewvit P, Visitsunthorn N, Ungkanont K, Vichyanond P. Pediatric sinusitis: symptom profiles with associated atopic conditions. *J Med Assoc Thai*. 2005;88 Suppl 8:S149-S155.
550. Anamika A, Chakravarti A, Kumar R. Atopy and Quality of Life in Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2019;33(5):586-590.
551. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, Consonni D, Frati F. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18 Suppl 18:19-21.
552. Sedaghat AR, Phipatanakul W, Cunningham MJ. Prevalence of and associations with allergic rhinitis in children with chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(2):343-347.
553. Poddighe D, Brambilla I, Licari A, Marseglia GL. Pediatric rhinosinusitis and asthma. *Respir Med*. 2018;141:94-99.
554. 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(5):801-816.

555. Ramadan HH. Surgical management of chronic sinusitis in children. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2103-2109.
556. El-Serag HB, Gilger M, Kuebeler M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology*. 2001;121(6):1294-1299.
557. 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(7):831-836.
558. Nayan S, Alizadehfar R, Desrosiers M. Humoral Primary Immunodeficiencies in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):46.
559. 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(7):286-290.
560. Oomen KPQ, April MM. Sinonasal manifestations in cystic fibrosis. *Int J Otolaryngol*. 2012;2012:789572.
561. Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(5):276-280.
562. Fretzayas A, Moustaki M. Clinical spectrum of primary ciliary dyskinesia in childhood. *World J Clin Pediatr*. 2016;5(1):57-62.
563. Brook I. The role of antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017;2(3):104-108.
564. Iino Y, Sasaki Y, Miyazawa T, Kodera K. Nasopharyngeal flora and drug susceptibility in children with macrolide therapy. *Laryngoscope*. 2003;113(10):1780-1785.
565. Chen J, Zhou Y, Nie J, et al. Bacterial lysate for the prevention of chronic rhinosinusitis recurrence in children. *J Laryngol Otol*. 2017;131(6):523-528.
566. Brietzke SE, Shin JJ, Choi S, et al. Clinical Consensus Statement: Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*. 2014;151(4):542-553.
567. Bugari RA, Başçir AS, Turcin LA, et al. Adenoidal bacterial biofilm in pediatric rhinosinusitis. *Rom J Morphol Embryol*. 2021;62(2):481-489.
568. Kais A, Orabi N, Cui R, Ramadan HH. Predictors of Success of Adenoidectomy in the Treatment of Pediatric Chronic Rhinosinusitis. *Ear Nose Throat J*. Published online February 24, 2024:1455613241232879.
569. Lee CH, Hsu WC, Ko JY, Yeh TH, Lin MT, Kang KT. Revision adenoidectomy in children: a meta-analysis. *Rhinology*. 2019;57(6):411-419.
570. Ramadan HH. Adenoidectomy vs endoscopic sinus surgery for the treatment of pediatric sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(11):1208-1211.
571. McArdle E, Shetty S, Coutinho D, Ramadan HH, Makary CA. Correlation of patient reported outcome measures with endoscopic findings in pediatric chronic adenoiditis and chronic rhinosinusitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2024;179:111936.
572. Bhattacharyya N, Jones DT, Hill M, Shapiro NL. The diagnostic accuracy of computed tomography in pediatric chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(9):1029-1032.
573. Ramadan HH, Cost JL. Outcome of adenoidectomy versus adenoidectomy with maxillary sinus wash for chronic rhinosinusitis in children. *Laryngoscope*. 2008;118(5):871-873.
574. Makary CA, Ramadan HH. The role of sinus surgery in children. *Laryngoscope*. 2013;123(6):1348-1352.
575. 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. *Clin Pediatr*. 2013;52(12):1091-1097.
576. Ramadan HH. Corticosteroid therapy during endoscopic sinus surgery in children: is there a need for a second look? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(2):188-192.
577. Younis RT. The pros and cons of second-look sinonasal endoscopy after endoscopic sinus surgery in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(3):267-269.
578. 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(6):628-634.
579. Kosugi EM, Villa JF, Hoppactah E, Santos JRF, Luz-Matsumoto GR. Rinossinusites Fúngicas: Aspectos Clínicos e Manejo. In: Balsalobre L, Tepedino M, eds. *Rinologia 360°: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos*. Thieme Revinter; 2021:139-146.
580. Nicolai P, Lombardi D, Tomenzoli D, et al. Fungus ball of the paranasal sinuses: Experience in 160 patients treated with endoscopic surgery. *Laryngoscope*. 2009;119(11):2275-2279.
581. Cavada MN, Wong E, Orgain CA, et al. Fungal ball of the maxillary sinus and the risk of persistent sinus dysfunction after simple antrostomy. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(4):102541.
582. Assiri AM, Ryu S, Kim JH. Concurrent diagnosis of sinus fungus ball and invasive fungal sinusitis: A retrospective case series. *Mycoses*. 2021;64(9):1117-1123.
583. Kim JS, So SS, Kwon SH. The increasing incidence of paranasal sinus fungus ball: a retrospective cohort study in two hundred forty-five patients for fifteen years. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(1):175-179.
584. Liu C, Yang T, Shi P, et al. Analysis of sinus inflammation associated with maxillary sinus fungal ball based on CT imaging. *Ear Nose Throat J*. Published online August 22, 2023:1455613231185044.

585. 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.
586. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony changes in a unilateral maxillary sinus fungal ball. *J Craniofac Surg.* 2018;29(1):e44-e47.
587. 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(5):524-528.
588. 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(4):1035-1038.
589. 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(3):269-276.
590. Tsai TL, Guo YC, Ho CY, Lin CZ. The role of ostiomeatal complex obstruction in maxillary fungus ball. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(3):494-498.
591. Costa F, Emanuelli E, Franz L, Tel A, Sembrionio S, Robiony M. Fungus ball of the maxillary sinus: Retrospective study of 48 patients and review of the literature. *Am J Otolaryngol.* 2019;40(5):700-704.
592. Jiang RS, Twu CW, Liang KL. Efficacy of nasal irrigation with 200 µg/mL amphotericin B after functional endoscopic sinus surgery: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(1):41-48.
593. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of allergic fungal sinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.* 1994;111(5):580-588.
594. Chua AJ, Jafar A, Luong AU. Update on allergic fungal rhinosinusitis. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology.* 2023;131(3):300-306.
595. Promsopa C, Kansara S, Citardi MJ, Fakhri S, Porter P, Luong A. Prevalence of confirmed asthma varies in chronic rhinosinusitis subtypes. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):373-377.
596. Den Beste KA, Hoddeson EK, Parkos CA, Nusrat A, Wise SK. Epithelial permeability alterations in an in vitro air-liquid interface model of allergic fungal rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013;3(1):19-25.
597. Wise SK, Laury AM, Katz EH, Den Beste KA, Parkos CA, Nusrat A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(5):361-370.
598. Cameron BH, Luong AU. New Developments in Allergic Fungal Rhinosinusitis Pathophysiology and Treatment. *Am J Rhinol Allergy.* 2023;37(2):214-220.
599. Alford MA, Choi KYG, Trimble MJ, et al. Murine Model of Sinusitis Infection for Screening Antimicrobial and Immunomodulatory Therapies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:621081.
600. Mabry RL, Marple BF, Folker RJ, Mabry CS. Immunotherapy for allergic fungal sinusitis: three years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(6):648-651.
601. 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(5):487-490.
602. Roland LT, Humphreys IM, Le CH, et al. Diagnosis, Prognosticators, and Management of Acute Invasive Fungal Rhinosinusitis: Multidisciplinary Consensus Statement and Evidence-Based Review with Recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023;13(9):1615-1714.
603. Valera FCP, do Lago T, Tamashiro E, Yassuda CC, Silveira F, Anselmo-Lima WT. Prognosis of acute invasive fungal rhinosinusitis related to underlying disease. *Int J Infect Dis.* 2011;15(12):e841-e844.
604. Pal R, Singh B, Bhadada SK, et al. COVID-19-associated mucormycosis: An updated systematic review of literature. *Mycoses.* 2021;64(12):1452-1459.
605. Ulloque-Badaracco JR, Copaja-Corzo C, Hernandez-Bustamante EA, et al. Fungal infections in patients after recovering from COVID-19: a systematic review. *Ther Adv Infect Dis.* 2024;11:20499361241242963.
606. Deutsch PG, Whittaker J, Prasad S. Invasive and Non-Invasive Fungal Rhinosinusitis-A Review and Update of the Evidence. *Medicina.* 2019;55(7). doi:10.3390/medicina55070319
607. Silveira MLC, Anselmo-Lima WT, Faria FM, et al. Impact of early detection of acute invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised patients. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):310.
608. Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Usefulness of intraoperative frozen section for diagnosing acute invasive fungal rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(9):1347-1354.
609. Craig JR. Updates in management of acute invasive fungal rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;27(1):29-36.
610. Bahethi R, Talmor G, Choudhry H, et al. Chronic invasive fungal rhinosinusitis and granulomatous invasive fungal sinusitis: A systematic review of symptomatology and outcomes. *Am J Otolaryngol.* 2024;45(1):104064.



www.aborlccf.org.br