











Rinossinusite crónica com e sem polipose nasal

Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis

Data de receção / Received in: 30/10/2021

Data de aceitação / Accepted for publication in: 18/2/2022

Rev Port Imunoalergologia 2022; 30 (3): 207-221

Cátia Santa^{1,*} , Cristiana Ferreira^{1,*} , Inês Sangalho^{2,*} , Iolanda Alen Coutinho^{3,*} , Joana Gouveia^{4,*} , Jóni Costa Carvalho^{3,*} , Márcio Mesquita^{1,*} , Rita Brás^{5,*} , Tiago Rama^{6,7,*} , Ana Margarida Pereira^{8,9,10} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

² Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

³ Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

⁴ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

⁵ Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Portugal

⁶ Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Portugal

⁷ Serviço de Imunologia, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

⁸ Unidade de Imunoalergologia, Hospital CUF Porto e Instituto CUF Porto, Portugal

⁹ Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde (CINTESIS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

¹⁰ Departamento Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde (MEDCIDS), Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

* Todos os autores contribuíram de igual forma para a elaboração do manuscrito.

RESUMO

A rinossinusite crónica, considerada atualmente um problema de saúde pública, é um grupo heterogéneo de doenças com etiologia multifatorial e caracteriza-se pela presença de sintomas nasossinusais característicos, em associação com evidência clínica ou imagiológica de inflamação. Pode ser subdividida em rinossinusite crónica sem polipose nasal (RSCsPN) e em rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN), existindo várias patologias que podem ser consideradas subfenótipos adicionais da rinossinusite crónica. É também importante ter em conta as principais patologias que devem ser consideradas no seu diagnóstico diferencial. O tratamento médico de eleição é dirigido à inflamação nasossinusal, sendo o tratamento cirúrgico necessário nos doentes refratários ao tratamento médico ou com contraindicação à realização do mesmo. Este artigo tem por objetivo rever a informação disponível na literatura sobre a

<http://doi.org/10.32932/rpia.2022.09.088>

rinossinusite crónica, tendo como ponto de partida um caso clínico de um doente com RSCcPN seguido em consulta de Imunoalergologia.

Palavras-chave: Polipose nasal, rinite, rinossinusite.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Chronic rhinosinusitis, currently considered a public health problem, is a heterogeneous group of entities with a multifactorial etiology and is characterized by the presence of characteristic nasosinusal symptoms in association with clinical or radiographic features of inflammation. It can be subdivided into chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP) and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), with several variants that can be considered as additional chronic rhinosinusitis subphenotypes. It is also important to take into consideration its main differential diagnosis. The preferred medical treatment should be directed towards nasosinusal inflammation. Surgical treatment might be necessary in patients who are refractory or present contraindications to medical treatment. This paper aims to review the literature on chronic rhinosinusitis presenting a clinical vignette of a patient with CRSwNP followed in an Allergy and Clinical Immunology Department as a starting point.

Keywords: Nasal polyposis, rhinitis, rhinosinusitis.

© 2022 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ACRÓNIMOS

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides	LCR: Líquido cefalorraquidiano
COX-1: Ciclooxigenase 1	RMN: Ressonância magnética
COX-2: Ciclooxigenase 2	RSC: Rinossinusite crónica
CCT: Corticosteroides	RSCcPN: Rinossinusite crónica com polipose nasal
DCP: Discinesia ciliar primária	RSCsPN: Rinossinusite crónica sem polipose nasal
DREA: Doença respiratória exacerbada pela aspirina	SNOT-22: 22-item sinonasal outcome test
EPOS: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps	TC: Tomografia computadorizada
FDA: Food and Drug Administration	TC SPN: Tomografia computadorizada dos seios perinasais
FQ: Fibrose Quística	UE: União Europeia
	VAS: Escala Visual Analógica

O presente artigo integra uma série de artigos educacionais sobre rinite onde é inicialmente exposto um caso clínico ilustrativo de um problema clínico frequente. Posteriormente, é apresentada a evidência relativa a essa patologia, focando diferentes aspetos que se consideram clinicamente relevantes, incluindo formas de abordagem. O artigo termina com as recomendações clínicas dos autores, tendo por base o caso clínico inicial.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 20 anos, enviado à consulta de Imunoalergologia por quadro compatível com asma não controlada (queixas de sibilância e dispneia >2 vezes por semana com comprometimento da sua atividade diária e necessidade de utilização quase diária de terapêutica de alívio), com 3 anos de evolução. Concomitantemente, apresentava queixas nasais de prurido, esternutos, rinorreia mucopurulenta, períodos de congestão nasal sugestivos de rinite persistente moderada/grave (sintomas mais de 4 dias por semana e mais de 4 semanas por ano, com interferência na qualidade de vida) e polipose nasal com hiposmia, disgeusia e episódios de cefaleia, seguido em consulta de otorrinolaringologia, tendo sido submetido a septoplastia e cirurgia endoscópica dos seios perinasais.

Apresentava ainda história de dois episódios de anafilaxia a ibuprofeno, com dispneia, tosse, dessaturação, eritema pruriginoso dos pés e mãos, edema das mãos, lábios e periorbitário, e diarreia, menos de 1 hora após toma do mesmo. Em ambos os episódios, após administração de adrenalina intramuscular, desenvolveu quadro de fibrilhação auricular com resposta ventricular rápida, que foi controlada com amiodarona, seguido de internamento em unidade de cuidados intensivos coronários e unidade de cuidados intensivos polivalente.

INTRODUÇÃO

O termo rinosinusite crónica (RSC) refere-se a um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas pela presença de inflamação dos seios perinasais e mucosa nasal⁽¹⁻⁴⁾.

É uma entidade frequente, estimando-se que a sua prevalência ronda os 11% na Europa⁽⁵⁾ e os 2,5% em Portugal⁽⁶⁾. Atualmente, é considerado um problema de saúde pública pelo seu grande impacto na qualidade de vida, no absentismo laboral (média de 5,67 dias/ano) e nos custos de saúde, sendo responsável por 7,1% de toda a prescrição anual de antibioterapia nos EUA⁽⁴⁾.

A sua etiologia é multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, estruturais, ocupacionais, ambientais, infeções, alergias, disfunção imunológica e doenças sistémicas⁽⁵⁾.

De acordo com o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS) e a maioria dos consensos internacionais, a rinosinusite no adulto é clinicamente definida pela presença, durante 12 semanas ou mais, de 2 ou mais dos seguintes sintomas: rinorreia anterior ou posterior, obstrução/congestão nasal, hiposmia/anosmia e dor/pressão facial, sendo que um dos sintomas deve ser a rinorreia ou a obstrução/congestão nasal⁽¹⁻⁴⁾. Uma vez que cada sintoma apresenta elevada sensibilidade, mas baixa especificidade para o diagnóstico de RSC, a evidência clínica ou imagiológica de inflamação nasossinusal, nomeadamente por endoscopia nasal ou tomografia computadorizada (TC), aumenta a fiabilidade do diagnóstico⁽⁴⁻⁸⁾.

Em crianças, a RSC é definida e diagnosticada de forma semelhante aos adultos. Clinicamente, a presença da tosse assume um papel de destaque, substituindo a hiposmia nos critérios diagnósticos. De acordo com documentos de consenso, os quatro sintomas mais frequentes de RSC em crianças com idade inferior a 12 anos são cefaleias, obstrução nasal, rinorreia posterior e tosse⁽⁷⁾.

Com base nos critérios clínicos e/ou radiológicos, a RSC pode ser subdividida em rinosinusite crónica sem polipose nasal (RSCsPN) e em rinosinusite crónica com

polipose nasal (RSCcPN)⁽²⁾. Embora ambas possam apresentar todos os sintomas característicos nasossinusais, a dor/pressão facial é mais característica da RSCsPN, enquanto a hiposmia/anosmia é mais característica da RSCcPN⁽⁵⁾. Os pólipos nasais são lesões inflamatórias que se projetam nas vias aéreas nasais. Tipicamente são bilaterais e têm como ponto de origem os seios etmoidais⁽¹⁰⁾. A sua fisiopatologia decorre de alterações na barreira epitelial dos seios perinasais e mucosa nasal, que podem aumentar a exposição a microrganismos e respetiva colonização, promovendo uma desregulação imune⁽¹⁰⁾.

A RSCcPN é diagnosticada em adultos e crianças após confirmação endoscópica dos pólipos nasais⁽²⁾. Frequentemente está associada à asma, rinite alérgica e hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides (AINES), contudo os seus mecanismos ainda são amplamente desconhecidos.

Dentro dos dois grandes grupos (RSCsPN e RSCcPN) existem vários fenótipos associados a diferentes comorbilidades, com diferentes graus de complexidade clínica e gravidade.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de RSC baseia-se na presença de pelo menos 2 sintomas nasossinusais característicos (sendo que um dos sintomas deve ser a rinorreia, anterior ou posterior, ou a obstrução/congestão nasal) por um período mínimo de 12 semanas (Tabela 1).

De acordo com os vários consensos publicados, os 4 sintomas cardinais são obstrução nasal, rinorreia anterior/posterior, dor/pressão facial e hiposmia, este último mais frequente nos doentes com RSCcPN. Halitose, otalgia, odontalgia e/ou sintomas sistémicos, como mal-estar e fadiga, podem surgir em relação com o quadro de rinosinusite^(2,4,11). Nas crianças, o quarto sintoma cardinal é a tosse (em vez da hiposmia).

O exame físico deve incluir a realização de rinoscopia e observação da orofaringe, podendo revelar a presença de obstrução nasal por edema ou muco, hipertrofia dos

Tabela 1. Definição de rinosinusite crónica com e sem polipose nasal de acordo com o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS)⁽⁴⁾.

Diagnóstico de rinosinusite crónica com e sem polipose nasal
Inflamação da mucosa nasal e seios perinasais caracterizada por dois ou mais sintomas (um dos quais deve ser o primeiro ou o segundo) ≥12 semanas: <ul style="list-style-type: none">• Obstrução/congestão nasal• Rinorreia anterior/posterior• Dor/pressão facial• Hiposmia/anosmia Com validação por entrevista médica presencial ou telefónica.
Rinosinusite crónica com polipose nasal: presença de sintomatologia como definido acima e pólipos bilaterais no meato médio. Rinosinusite crónica sem polipose nasal: presença de sintomatologia como definido acima e ausência de pólipos no meato médio.

cornetos inferiores ou médios, desvio do septo nasal, rinorreia anterior e/ou posterior ou pólipos nasais. Os pólipos nasais são habitualmente bilaterais. Um pólipo nasal unilateral deve levantar a suspeita de outros diagnósticos, nomeadamente tumores (por exemplo, papiloma invertido). Os pólipos nasais são menos comuns em crianças, devendo, quando presentes, ser consideradas outras hipóteses diagnósticas, nomeadamente a fibrose quística (FQ)^(2,4,11).

A realização de endoscopia nasal ou TC SPN é recomendada nos doentes com história clínica e exame físico sugestivos, visto que aumenta significativamente a especificidade diagnóstica^(2,11).

A endoscopia nasal é o método de eleição para a demonstração de patologia ao nível do complexo osteomeatal, que não é completamente visualizado na rinoscopia. Esta pode revelar edema da mucosa, secreções e/ou pólipos nasais no complexo osteomeatal ou no recesso esfenoidal^(2,4,11). A TC SPN é o método imagiológico de eleição para confirmar inflamação das cavidades dos seios perinasais^(2,4,11). No entanto, deve ser pedida de forma criteriosa, quando a suspeita clínica é elevada,

visto que as alterações imagiológicas que surgem habitualmente nestes doentes são também frequentes em infeções agudas das vias aéreas superiores, virais ou bacterianas, ou até em doentes com rinite alérgica após exposição ao aeroalergénio a que estão sensibilizados⁽⁴⁾. É também utilizada para planeamento cirúrgico nos casos refratários à terapêutica médica.

A biópsia do tecido mucoso raramente é necessária para o diagnóstico, estando preconizada na polipose unilateral. No entanto, o exame histopatológico pode fornecer informações prognósticas úteis, visto que a eosinofilia tecidual (> 10 células por campo de grande ampliação) tem sido associada a maiores taxas de recorrência⁽²⁾. Os dois subtipos de RSC apresentam características histopatológicas distintas^(5,10,12). Na RSCsPN verifica-se um predomínio de inflamação neutrofílica, bem como fibrose, com deposição excessiva de colagénio na matriz extracelular e ausência de pseudoquistos. Por outro lado, a RSC-cPN caracteriza-se tipicamente pela presença de pseudoquistos, edema e falta de colagénio na matriz extracelular, com infiltração excessiva por eosinófilos⁽⁵⁾.

As indicações da radiografia dos seios perinasais são limitadas, restringindo-se, em casos pontuais, à deteção de corpos estranhos⁽¹²⁾.

A ressonância magnética nuclear (RMN) dos seios perinasais tem um custo muito superior ao da TC, mas permite uma melhor caracterização de tecidos moles, nomeadamente quando se suspeita de um tumor ou em doentes com complicações^(2,4,13).

Gravidade e controlo

Na observação de rotina de cada doente devem ser incluídas avaliações da gravidade e controlo da doença como forma de apoio à decisão terapêutica^(4,5).

A escala visual analógica (VAS) é recomendada pelos consensos mais recentes para avaliação da gravidade^(2,4,5). Trata-se de uma escala de 0 a 10 pontos, através da qual o doente classifica a gravidade dos seus sintomas, sendo que uma pontuação <3 indica doença ligeira, entre 3-7 doença moderada e >7 doença grave.

Apesar da importância da avaliação do controlo da doença, não só do ponto de vista clínico, mas também para fins de investigação, ainda não existe uma escala de classificação de controlo considerada *gold-standard* para a RSC^(2,4,5). O Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) é um questionário de 22 itens que tem sido amplamente utilizado, não só na avaliação da qualidade de vida em doentes com RSC, mas também na previsão do controlo da doença, embora várias variáveis não sejam específicas de RSC^(4,5). No EPOS de 2020⁽⁴⁾ é recomendada a utilização de uma lista de sete itens: presença e gravidade (VAS≤5 vs VAS>5) dos quatro sintomas nasossinusais cardinais, bem como distúrbio do sono e/ou fadiga, no último mês; avaliação endoscópica nasal, caso disponível, sendo considerada alterada na presença de pólipos nasais, secreções mucopurulentas ou mucosa inflamada; necessidade de terapêutica de resgate (um ou mais cursos nos últimos 6 meses ou persistência de sintomas apesar da terapêutica de resgate). A doença classifica-se como controlada na ausência de qualquer item, parcialmente controlada na presença de um ou dois itens e não controlada na presença de três ou mais. Adicionalmente, nos doentes que não atingem um nível aceitável de controlo apesar de cirurgia adequada, tratamento com corticosteroide tópico intranasal e até dois ciclos curtos de antibioterapia ou corticoterapia sistémica no último ano, é considerada a presença de RSC de difícil tratamento⁽⁴⁾.

Subfenótipos e patologias associadas

De acordo com o conhecimento atual, a presença de eosinofilia associa-se a um processo patogénico diferente (fenótipo) que vai ser importante para definir a resposta clínica e o prognóstico da RSC. Dessa forma, a RSC pode ser classificada em eosinofílica, não eosinofílica e mista (Tabela 2)⁽¹⁴⁾. Assim, existem várias patologias que podem ser consideradas como subfenótipos da RSCcPN, nomeadamente doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA), fibrose quística (FQ), discinesia ciliar primária (DCP) e rinossinusite fúngica alérgica⁽¹⁴⁾.

Tabela 2. Fenótipos da RSC (Adaptado ⁽¹⁴⁾).

Tipo de RSC	Fenótipo
Eosinofílica	RSC eosinofílica idiopática DREA Rinossinusite fúngica alérgica
Não eosinofílica	Rinite infecciosa crónica RSC não eosinofílica idiopática
Mista	FQ

No que diz respeito à classificação da RSC, esta também pode ser dividida, de uma forma mais útil para a prática clínica, em primária ou secundária (Figura 1) e, em cada uma destas divisões, em localizada ou difusa, tendo em conta a sua distribuição anatómica. Na RSC primária a patologia é dividida de acordo com o endótipo dominante – tipo 2 (caracterizado por uma inflamação tipo 2 em que existe maior ativação e recrutamento de eosinófilos e mastócitos) e não tipo 2⁽⁴⁾. Esta classificação por endótipos (RSC tipo 2 vs não tipo 2) torna-se útil sobretudo pelo interesse prognóstico. Sabe-se que doentes com o endótipo tipo 2 tendem a ser mais resistentes à terapêutica instituída, demonstrando maior taxa de recorrência da doença, quando comparados com doentes com o endótipo não tipo 2. A RSC primária localizada subdivide-se em dois fenótipos – rinossinusite alérgica fúngica (tipo 2) ou sinusite isolada (não tipo 2). No caso

da RSC difusa, os fenótipos clínicos são determinados de acordo com a quantificação histológica do número de eosinófilos (>10 por campo de grande ampliação – RSC eosinofílica). Por outro lado, no caso da RSC secundária a subdivisão é feita de acordo com quatro categorias dependentes da patologia local (no caso da localizada, odontogénica, bola fúngica ou tumor), fatores mecânicos (DCP, FQ), inflamatórios (granulomatose eosinofílica com poliangéite e granulomatose com poliangéite) e imunológicos (imunodeficiência seletiva)⁽⁴⁾.

A asma é uma comorbilidade *major* em doentes com RSCcPN (até 60% dos doentes), sendo particularmente distinta do ponto de vista clínico, uma vez que se associa a um fenótipo de asma caracterizado por início tardio e de difícil tratamento. Esta patologia é mais frequente em doentes com RSC refratária e padrão inflamatório Th2 predominante, sendo menos comum em doentes com RSC não refratária, não eosinofílica⁽¹⁵⁾.

A DREA é causada por uma hipersensibilidade não alérgica (intolerância) e caracteriza-se por um quadro respiratório grave (obstrução nasal, rinorreia e/ou broncospasmo) causado pela toma de AINE que têm uma maior atividade inibitória da cicloxigenase 1 (COX-1), como a aspirina. Normalmente, estes doentes toleram inibidores seletivos da COX-2. O diagnóstico baseia-se na presença de sintomatologia respiratória superior e/ou inferior após a toma da dose habitual de um AINE e pela

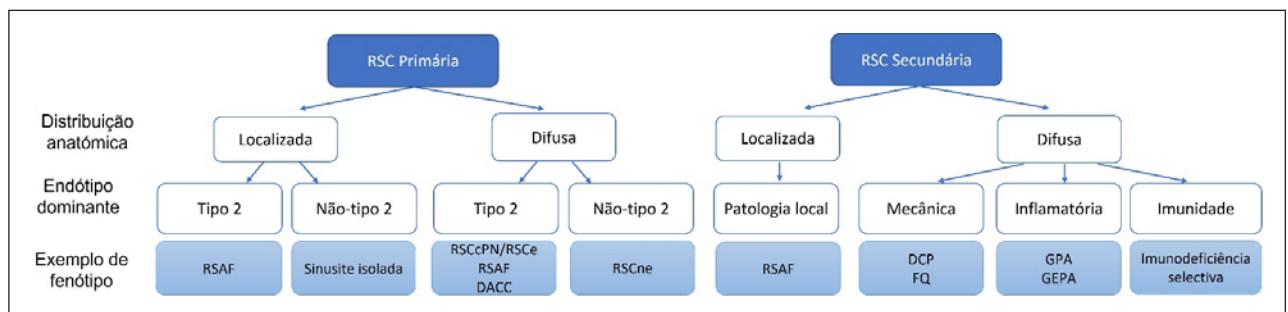


Figura 1. Classificação da RSC (Adaptado⁽⁴⁾). RSAF – Rinossinusite alérgica fúngica; RSCcPN – Rinossinusite crónica com polipose nasal; RSCe – Rinossinusite crónica eosinofílica; DACC – Doença atópica do compartimento central; RSCne – Rinossinusite crónica não eosinofílica; DCP – Discinesia ciliar primária. FQ – Fibrose quística. GPA – Granulomatose com poliangéite. GEPA – Granulomatose eosinofílica com poliangéite.

presença de polipose nasal e asma. A prova de provocação oral com aspirina é o método de diagnóstico *gold standard*^(4,16).

A FQ é uma doença multissistémica que decorre de uma mutação no gene CFTR. Estima-se que a prevalência de RSCcPN em doentes com FQ clássica seja de 100%⁽¹⁷⁾, podendo a polipose nasal ocorrer em qualquer idade. Deve suspeitar-se desta patologia nas seguintes situações: crianças com polipose nasal antes dos 6 anos de idade, infeção sinusal ou pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ou *Achromobacter xylosoxidans*, infeções pulmonares recorrentes ou bronquiectasias. Na presença de uma das anteriores, em conjunto com insuficiência pancreática, mau desenvolvimento estatural ponderal e/ou diarreia crónica, devem efetuar-se testes diagnósticos para exclusão de FQ. Além disso, uma biópsia de um pólipó nasal com uma histologia atípica, com baixo número de eosinófilos e aumento do número de neutrófilos, também é bastante sugestiva de FQ⁽¹⁷⁾.

A DCP é uma doença rara, autossómica recessiva, em que diferentes mutações genéticas causam alterações na motilidade dos cílios, levando a uma alteração da *clearance* mucociliar. Assim, cursa habitualmente com infeções respiratórias recorrentes e rinosinusite crónica, por vezes com polipose nasal, de aparecimento durante a infância. Associadamente podem surgir bronquiectasias, otite crónica, infertilidade masculina e feminina. Além disso, cerca de metade dos doentes podem ter cardiopatia congénita, asplenia ou poliesplenia. A medição de baixos níveis de óxido nítrico nasal é um método sensível e específico para o diagnóstico de DCP em crianças com >5 anos, quando associada a um quadro clínico compatível com esta patologia⁽¹⁸⁾.

Algumas imunodeficiências primárias, nomeadamente défice de IgA, IgG, hipogamaglobulinemia e imunodeficiência comum variável podem cursar com RSCcPN⁽¹⁹⁾. Têm sido identificados novos defeitos imunitários em doentes com RSCcPN, nomeadamente défice de células T CD8+ e múltiplos defeitos nos *Toll-like receptors*⁽¹⁹⁾.

Este diagnóstico deve ser excluído em doentes que apresentem infeções recorrentes (respiratórias, gastrointestinais ou cutâneas) ou que não apresentem imunidade vacinal⁽⁴⁾.

A rinosinusite de etiologia fúngica pode surgir em doentes com RSCcPN, verificando-se uma inflamação alérgica crónica e exuberante contra fungos colonizadores dos seios perinasais^(11,13). Esta pode cursar com infiltração da mucosa e tecidos adjacentes (forma invasiva) ou pode não infiltrar a mucosa (não invasiva)⁽²⁰⁾. Dentro das formas não invasivas a mais comum é a rinosinusite fúngica alérgica, que tem uma apresentação clínica muito semelhante à RSCcPN. Deve suspeitar-se desta entidade em doentes jovens com rinosinusite refratária ao tratamento convencional, apresentando uma boa resposta a corticosteroides sistémicos, mas com recidivas frequentes. Os seios mais afetados são, normalmente, os etmoidais⁽²¹⁾. O diagnóstico definitivo requer a demonstração da presença de hifas de fungos na mucina eosinofílica de um ou mais seios perinasais, habitualmente apenas obtidos através de cirurgia. Adicionalmente, estes doentes apresentam evidência de alergia IgE mediada a um ou mais fungos. Na TC SPN, estes doentes apresentam áreas de hiperdensidade e ocasionalmente erosão óssea. A RMN habitualmente revela hipocaptção central em T1 e T2, correspondente a áreas de mucina eosinofílica, com hipercaptção periférica correspondente a áreas de inflamação⁽¹³⁾.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da RSC engloba várias patologias que devem ser consideradas consoante a sintomatologia apresentada pelo doente. No caso de dor facial acompanhada por cefaleia deve ser excluída enxaqueca, cefaleia de tensão ou em salvas e nevralgia do trigémino. Em caso de dor periorbitária devem ser excluídas patologias oculares. No caso de obstrução nasal unilateral com ou sem rinorreia hemática devem ser excluídas causas odontogénicas, patologias que causem extravasamento de LCR e neoplasias malignas^(4,12,20).

De acordo com o EPOS 2020⁽⁴⁾, existem alguns sinais de alarme que devem motivar uma avaliação imagiológica e referência cirúrgica emergentes: edema ou eritema periorbitário, proptose, diplopia, oftalmoplegia, diminuição da acuidade visual, cefaleia grave, edema frontal, sinais neurológicos, de sépsis ou meningite, sintomas unilaterais, hemorragia, formação de crostas ou cacosmia.

As principais patologias que devem ser incluídas no diagnóstico diferencial estão referidas na Tabela 3.

Tabela 3. Diagnóstico diferencial de rinosinusite crónica (Adaptado⁽²⁰⁾).

Diagnóstico Diferencial de Rinosinusite Crónica
Infeções respiratórias virais das vias aéreas superiores
Rinite alérgica: sazonal, perene, ocupacional
Rinite não alérgica: vasomotora, medicamentosa, gravidez, atrófica, senil
Anomalias anatómicas: desvio do septo, corpo estranho
Papiloma invertido, tumores benignos e malignos das fossas nasais, seios perinasais, SNC
Extravasamento de LCR, meningoencefalocelo
Mucocelo
Vasculites: granulomatose com poliangite e granulomatose eosinofílica com poliangite
Consumo de cocaína
Patologia oftalmológica ou neurológica
Patologia dentária

TRATAMENTO

O tratamento da RSC divide-se em tratamento médico e cirúrgico. O tratamento médico, de primeira linha, envolve uma série de opções que serão descritas de seguida. O tratamento cirúrgico poderá estar indicado em alguns doentes com RSC, habitualmente por má resposta ou contra-indicação para o tratamento médico.

Tratamento médico

Lavagem nasal com solução salina

A irrigação da mucosa nasal com solução salina isotónica é uma medida clássica e segura, bastante útil na mobilização das secreções e hidratação da mucosa, como tratamento adjuvante e preventivo das doenças inflamatórias e infecciosas nasossinusais⁽²²⁾. As irrigações nasais realizadas com grande volume (>200 mL) e baixa pressão positiva são mais eficazes do que as lavagens por pulverização salina para o tratamento dos sintomas da RSC⁽²³⁾.

De acordo com documentos de consenso internacionais, a lavagem nasal com solução salina está recomendada em todos os doentes com RSC como tratamento adjuvante e preventivo, bem como tratamento pós-operatório das cirurgias nasossinusais⁽²⁴⁾. Porém, não existem ensaios clínicos de qualidade e em número suficiente para validar a sua indicação⁽²⁵⁾.

Corticosteroides

Tanto os corticosteroides (CCT) tópicos como os sistémicos demonstraram eficácia no tratamento da RSC. Contudo, a taxa de resposta varia entre 50-80% e não existem dados suficientes que permitam distinguir, *a priori*, doentes respondedores de não respondedores^(24,26,27).

Corticosteroides tópicos

Os CCT tópicos intranasais permanecem a primeira linha de tratamento na RSC⁽²⁴⁾. Quando comparados com placebo, os CCT tópicos intranasais induzem uma redução dos sintomas nasais (obstrução nasal, rinorreia e hiposmia), sendo este efeito nos sintomas superior nos doentes com RSCcPN, em comparação com RSCsPN^(25,28). Na RSCcPN, os CCT tópicos intranasais reduzem o tamanho dos pólipos e, quando utilizados após uma cirurgia nasal endoscópica, previnem a sua recorrência^(25,28).

Para além da melhoria clínica, os CCT tópicos têm um impacto positivo na qualidade de vida dos doentes com RSC⁽²⁸⁾.

Não parece existir diferença significativa entre as diferentes formulações de CCT tópicos⁽²⁵⁾. A biodisponibili-

dade sistémica dos CCT de segunda geração (mometasona e fluticasona) é inferior a 1%, tornando seguro o seu uso a longo prazo⁽²⁹⁾. Os efeitos adversos locais são mínimos, mas pode ocorrer irritação nasal e epistaxes; a perfuração do septo nasal associada ao tratamento prolongado com CCT está descrita, mas é extremamente rara⁽²⁸⁾.

Apesar disso, estes fármacos permanecem subutilizados, provavelmente devido à baixa adesão à terapêutica. Um estudo demonstrou que apenas 20% dos doentes com RSC usavam CCT tópicos e na sua maioria em dose subterapêutica⁽³⁰⁾.

Em doentes com sintomatologia moderada a grave, a administração de CCT pode ser otimizada quer pelo recurso a gotas tópicas nasais, quer através da irrigação nasal com alto volume⁽²⁸⁾. A eficácia dos CCT tópicos parece aumentar após tratamento cirúrgico, provavelmente devido a uma maior disponibilidade *in situ* da terapêutica tópica^(28,31).

Assim, os doentes com RSC devem ser orientados quanto ao uso correto dos dispositivos nasais, de forma a facilitar a adesão ao tratamento a longo prazo e a garantir a efetividade do mesmo.

Corticosteroides sistémicos

Em doentes com sintomatologia grave ou refratários ao tratamento tópico prévio, pode considerar-se a realização de um ciclo curto de CCT sistémico^(32,33). Uma revisão *Cochrane* de oito ensaios clínicos randomizados demonstrou benefício a curto prazo, em relação ao placebo, da utilização de um curso de CCT sistémico em esquema curto (entre 2 a 3 semanas), em doses variáveis (média 0,5 mg/kg e máximo 60 mg de prednisolona/dia)⁽³²⁾. Apesar da eficácia no que respeita à sintomatologia nasal, à melhoria da qualidade de vida e à redução de pólipos, a sua utilização deve ser bem ponderada, tendo em conta os seus inúmeros efeitos adversos⁽¹⁾.

Antibióticos sistémicos

O *Staphylococcus aureus* pode ser isolado em até em 50% dos doentes com RSCcPN, com maior incidência de

S. aureus produtor de superantígenos⁽³⁴⁾. O tratamento antibacteriano visa reduzir ou mesmo erradicar a carga bacteriana; no entanto, o papel do microbioma sinusal nas exacerbações ou no processo inflamatório permanece incerto⁽³³⁾.

Até à data, existem dois ensaios clínicos randomizados publicados que compararam o efeito de antibióticos sistémicos a curto prazo (≤ 4 semanas) com um grupo-controlo com placebo^(34,35). Num dos estudos, 32 doentes com exacerbação aguda da RSC foram randomizados em dois grupos – tratamento com amoxicilina/ácido clavulânico vs placebo durante 2 semanas. Apesar de ambos os grupos apresentarem melhoria significativa da rinorreia e da obstrução nasal, não houve diferença significativa entre os dois grupos quanto à VAS ou SNOT-22. Noutro estudo randomizado com 28 doentes com RSCcPN foi avaliado o efeito do tratamento com doxiciclina e metilprednisolona durante 3 semanas. A doxiciclina demonstrou uma redução significativa da rinorreia posterior na semana 2 e da rinorreia anterior na semana 8, uma redução ligeira do tamanho dos pólipos e dos marcadores pró-inflamatórios em relação ao grupo placebo. O tratamento com doxiciclina não teve efeito significativo na obstrução nasal, na hiposmia, na rinorreia anterior ou posterior para além das semanas referidas⁽³⁵⁾. A metilprednisolona demonstrou ter um início de ação mais rápido, enquanto a doxiciclina revelou um efeito mais sustentado. Estes dados sugerem que a doxiciclina pode ser considerada como adjuvante ao tratamento em doentes com RSCcPN⁽³⁵⁾.

Um pequeno número de ensaios clínicos randomizados controlados com placebo avaliou o potencial do uso de macrólidos (>4 semanas) a longo prazo no tratamento da RSC. Não foi demonstrada diferença em comparação com o placebo, ou com outros tratamentos com eficácia comprovada, como CCT tópicos intranasais ou cirurgia. Existem dados que sugerem que os macrólidos possam ser mais eficazes em doentes com IgE baixa. Os macrólidos apresentam risco de toxicidade cardíaca, pelo que este efeito adverso potencialmente grave deve ser ponderado aquando da sua prescrição^(36,37).

Apesar do papel das infeções bacterianas na RSC ser cada vez mais evidente, a vantagem da utilização de antibióticos sistémicos a curto ou longo prazo no tratamento desta patologia ainda não se encontra totalmente estabelecida. Deste modo, existe a necessidade de mais estudos que avaliem o impacto antibacteriano vs anti-inflamatório, incluindo avaliação do efeito na resistência a antibióticos^(24,35).

Antibióticos tópicos

O papel dos antibióticos tópicos no tratamento da RSC é controverso. Seis estudos randomizados controlados avaliaram a eficácia da terapêutica com antibioterapia tópica na RSC. Em 4 estudos controlados com placebo (n=141), a terapia antibacteriana tópica (nebulização ou pulverização) não parece ser mais eficaz do que o placebo na melhoria dos sintomas em doentes com RSC⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Contudo pode haver uma melhoria clinicamente não relevante nos sintomas, SNOT-22 e nos achados endoscópicos, em comparação com antibióticos orais^(42,43).

A falta de estudos robustos, com acompanhamento adequado e a variabilidade dos grupos de tratamento levam a que não haja evidência que permita recomendar os antibióticos tópicos nasais como terapêutica de primeira linha ou como terapêutica prolongada na RSC⁽²⁴⁾.

Antifúngicos

Estudos randomizados não demonstraram qualquer benefício (sintomas, sinais ou qualidade de vida) da terapia antifúngica, por via oral ou tópica, nos doentes com RSC^(28,44). Deste modo, não está recomendado este tratamento nos doentes com RSC⁽²⁸⁾.

Surfactantes

Os surfactantes são compostos orgânicos anfílicos capazes de reduzir a tensão superficial, o que pode impedir a formação de biofilme⁽²⁴⁾. Está descrita a diminuição da acumulação de muco e da escorrência nasal posterior, assim como a melhoria do olfato com o uso de surfactantes. Contudo, o surfactante ideal e o papel no tratamento de endótipos específicos ainda estão por determinar⁽²⁴⁾.

Antagonistas dos recetores dos leucotrienos

A evidência atual permanece inconsistente em relação a um possível benefício do uso de antileucotrienos como adjuvantes ao CCT nasal. No entanto, alguns estudos apontam para um benefício terapêutico do montelukaste em alguns doentes com polipose nasal, nomeadamente nos subgrupos com rinite alérgica concomitante e DREA⁽⁴⁵⁾.

Anticorpos monoclonais

Dado o conhecimento atual do papel da inflamação tipo 2, subjacente à rinosinusite crónica grave com polipose nasal, diversos anticorpos monoclonais que atuam diretamente na via inflamatória, direcionados às interleucinas (IL-4, IL-5, IL-5R α , IL-13), bem como à IgE, têm sido alvo de estudos de avaliação da eficácia como possíveis alternativas terapêuticas.

Estudos randomizados com pequena amostragem e de curta duração demonstraram que os agentes biológicos aprovados para o tratamento de asma alérgica refratária, omalizumab (anti-IgE), mepolizumab (anti-IL-5), benralizumab (anti-IL-5R α) e dupilumab (anti-IL-4 e anti-IL-13) reduzem de forma significativa a sintomatologia nasal e o tamanho dos pólipos⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

Dois estudos de fase III (POLYP I; POLYP 2), randomizados, multicêntricos, duplocegos e controlados por placebo, incluindo 265 doentes no total, avaliaram a eficácia do omalizumab no tratamento RSCcPN⁽⁴⁹⁾. Ambos cumpriram os objetivos primários do estudo, demonstrando melhoria significativa do SNOT-22, escala *University of Pennsylvania Smell Identification Test*, sensação de olfato, escorrência nasal posterior e rinorreia após o tratamento com omalizumab, quando comparado com o placebo⁽⁴⁹⁾. O omalizumab encontra-se aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* para o tratamento da RSC.

Um estudo randomizado, multicêntrico, duplocego e controlado por placebo incluindo 407 doentes, demonstrou a melhoria do tamanho dos pólipos nasais e da obstrução nasal com o tratamento com mepolizumab vs placebo⁽⁵⁰⁾.

Atualmente encontram-se em curso ensaios clínicos de fase III, randomizados, multicêntricos, duplocegos e controlados por placebo, que visam a avaliação do benralizumab (OSTRO, ORCHID) em doentes com polipose nasal⁽⁵¹⁻⁵²⁾. O benralizumab mostrou-se promissor na RSCcPN.

A eficácia e a segurança do dupilumab foram demonstradas em dois estudos de Fase III (SINUS-24, SINUS-52), randomizados, multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo, que incluíram 724 doentes adultos com RSCcPN não controlados com CCT⁽⁵³⁾. O dupilumab (Dupixent[®]) foi aprovado nos EUA e na UE para o tratamento da rinosinusite crónica grave com polipose nasal em adultos, tornando-se o primeiro biológico aprovado com esta indicação terapêutica.

Dessensibilização ao ácido acetilsalicílico

A dessensibilização à aspirina demonstrou eficácia na redução de marcadores da atividade da doença em doentes com DREA⁽⁵⁴⁾. Vários estudos demonstraram diversos benefícios, nomeadamente na melhoria da qualidade de vida, na redução de sintomas nasais e de asma e na melhoria do olfato. Este tratamento também pode reduzir a frequência da formação de pólipos, os episódios de agudização da rinosinusite, a necessidade de CCT sistémicos e, quando realizado no período pós-operatório (3 a 4 semanas), parece reduzir o risco de recorrência dos pólipos⁽⁵⁴⁾. Os regimes atuais são variáveis, preconizando tratamento com 325 mg a 650 mg de ácido acetilsalicílico duas vezes por dia^(54,55). No entanto, os efeitos adversos, nomeadamente gastrointestinais, contribuem para baixas taxas de adesão à terapêutica continuada. Uma alternativa que permite melhorar a adesão terapêutica consiste na adoção de uma dose de manutenção mínima eficaz. No entanto, estudos comparativos da eficácia entre diferentes doses são escassos.

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico é geralmente reservado a doentes refratários, com contraindicação para a realização de tratamento médico ou com efeitos adversos gra-

ves. Está também indicada em doentes com complicações iminentes, como perda de visão. De acordo com um documento de consenso recente, o tratamento cirúrgico da RSCcPN não complicada está recomendado quando existe evidência de RSC na tomografia computadorizada, após tratamento com CCT intranasal tópico e sistémico e SNOT ≥ 20 ⁽⁵⁶⁾. Esta abordagem demonstra uma melhoria sintomática mais significativa na RSCcPN em relação à RSCsPN⁽⁵⁶⁾.

Na RSCcPN, a cirurgia visa a remoção dos pólipos e promove a melhoria da eficácia do tratamento com CCT intranasal. Num estudo de coorte com elevado número de doentes submetidos à cirurgia foi observada uma melhoria significativa da qualidade de vida a longo prazo⁽⁵⁷⁾. No entanto, a recorrência dos pólipos é comum, tendo sido encontrada em 20% dos doentes que foram submetidos a uma revisão do procedimento num prazo de 5 anos⁽⁵⁷⁾. Um outro estudo demonstrou que 40% dos doentes tinha recorrência dos pólipos após 18 meses da cirurgia⁽⁵⁸⁾. Estudos randomizados demonstraram que a utilização de CCT intranasais no período pós-operatório melhorou os sintomas nasais e reduziu a necessidade de CCT sistémico⁽⁵⁹⁾. A terapêutica médica é, portanto, considerada uma parte fulcral e complementar da abordagem cirúrgica.

CONCLUSÃO

O doente referido na vinheta clínica inicial apresenta um quadro compatível com RSCcPN, associada a asma e a hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides (DREA). Para esclarecimento do quadro, na consulta de Imunoalergologia foram realizados testes cutâneos por picada com aeroalergénios (negativos) e estudo analítico, do qual se salienta IgE total de 171 kU/L e eosinofilia (530/uL). Foi instituída terapêutica inalatória com budesonida/formoterol 160/4,5 µg/dose *bid* e em SOS, montelukaste 10 mg *id* e budesonida nasal 100 µg/dose *bid*.

Foi decidido não realizar dessensibilização com aspirina, devido à presença de anafilaxia com efeitos adversos

cardiovasculares associados à administração de adrenalina. Assim, foi realizada prova de provocação oral com Etoricoxib (negativa), de modo a providenciar ao doente um fármaco anti-inflamatório seguro.

Por persistência das queixas brônquicas e nasais, dado o rápido recrudescimento da polipose nasal após cirurgia, estando o doente medicado com a terapêutica referida (e na ausência de outros anticorpos monoclonais disponíveis à data da decisão), optou-se por instituir omalizumab 300 mg de 4 em 4 semanas (dose calculada com base no peso do doente e valor de IgE total). Dois anos após início de omalizumab, o doente apresentava-se com queixas brônquicas controladas, sem queixas nasais histamínicas, discreta melhoria da obstrução nasal e sem alterações a nível do olfato ou paladar.

A RSC é uma patologia frequente que compromete a qualidade de vida dos doentes de forma significativa. Pode surgir associada a diversas comorbilidades, como asma, DREA, FQ, DCP, imunodeficiências, entre outras. O seu diagnóstico é clínico, mas carece de confirmação imagiológica (TC SPN) e/ou endoscópica. Os CCT tópicos intranasais são utilizados em primeira linha no tratamento, tanto na RSCcPN como na RSCsPN, devendo ser acompanhados por lavagens nasais com soluções salinas. O tratamento cirúrgico está indicado em situações de refratariedade ao tratamento médico, ou em que o mesmo está contraindicado. De entre as restantes terapêuticas recomendadas é de salientar a importância crescente dos anticorpos monoclonais, nomeadamente, na RSCcPN refratária ao tratamento cirúrgico. Neste momento, apenas o dupilumab e o omalizumab estão aprovados pela FDA no tratamento da RSCcPN. Porém, são meios terapêuticos de custo elevado.

No caso aqui descrito, o omalizumab permitiu o controlo das queixas brônquicas, apresentando apenas benefício parcial no controlo das queixas de obstrução nasal e da polipose nasal. Assim, são necessários mais estudos que comprovem a eficácia dos anticorpos monoclonais e que avaliem se a relação custo-benefício é aceitável.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID

Cátia Santa  0000-0002-7260-4896

Cristiana Ferreira  0000-0003-1676-1595

Inês Sangalho  0000-0002-8051-9931

Iolanda Alen Coutinho  0000-0002-2511-4843

Joana Gouveia  0000-0002-8951-1848

Jóni Costa Carvalho  0000-0002-0444-7745

Márcio Mesquita  0000-0002-2229-9176

Rita Brás  0000-0002-3059-786X

Tiago Rama  0000-0003-0134-617X

Ana Margarida Pereira  0000-0002-5468-0932

Autora correspondente:

Inês Sangalho

Serviço de Imunoalergologia Hospital de Dona Estefânia

Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central

Rua Jacinta Marto, 1169-045

Lisboa, Portugal

E-mail: inessangalho@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;4(4):565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
2. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6 Suppl 1:S22-209. doi: 10.1002/alr.21695.
3. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Drake-Lee AB, Ryan D, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2008;38(2):260-75. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02889.x.
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal pol-

- yps 2020. *Rhinology* 2020; Suppl. 29: 1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
5. Bachert C, Pawankar R, Zhang L, Bunnag C, Fokkens WJ, Hamilos DL, et al. ICON: Chronic rhinosinusitis. *World Allergy Organ J* 2014;7(1):25. doi: 10.1186/1939-4551-7-25.
 6. Barros, E, Silva A, Sousa-Vieira A, André C, Silva D, Prata, J, et al. Avaliação da prevalência e caracterização da rinosinusite em Portugal – Estudo epidemiológico. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial* 2008;46(4):243-50.
 7. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM, Boris G, Gyepes MT, Shapiro MJ, et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1978; 61(5):310-4. DOI: 10.1016/0091-6749(78)90052-0.
 8. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(2 Suppl):S1-S39. doi: 10.1177/0194599815572097.
 9. Khan A, Huynh TMT, Vandeplas G, Joish VN, Mannent LP, Tomassen P, et al. The GALEN rhinosinusitis cohort: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps affects health-related quality of life. *Rhinology* 2019; 57(5):343-51. doi: 10.4193/Rhin19.158.
 10. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, 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. doi: 10.1186/s13601-019-0303-6.
 11. Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, Nalclerio RM, et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(6): 1479-90. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.036.
 12. Peters AT, Spector S, Hsu J, Hamilos DL, Baroody FM, Chandra RK, et al; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American College of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Diagnosis and management of rhinosinusitis: a practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113(4):347-85. doi: 10.1016/j.ana.2014.07.025.
 13. Tosun F, Arslan HH, Karslioglu Y, Deveci MS, Durmaz A. Relationship between postoperative recurrence rate and eosinophil density of nasal polyps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:455-9. doi: 10.1177/000348941011900705.
 14. Steinke JW, Borish L. Chronic rhinosinusitis phenotypes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(3):234-40. doi: 10.1016/j.ana.2016.06.006.
 15. Song WJ, Lee JH, Won HK, Bachert C. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps in older adults: Clinical presentation, pathophysiology and comorbidity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(10): 46. doi: 10.1007/s11882-019-0880-4.
 16. Taniguchi M, Mitsui C, Hayashi H, Ono E, Kajiwara K, Mita H, et al. Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD): Current understanding of AERD. *Allergol Int* 2019;68(3):289-95. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.001.
 17. Hamilos, D. Chronic Rhinosinusitis in Patients with Cystic Fibrosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:605-12. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.013.
 18. Horani A, Ferkol TW. Understanding Primary Ciliary Dyskinesia and Other Ciliopathies. *J Pediatr* 2021;230:15-22.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.11.040.
 19. Chiarella S, Grammar L. Immune deficiency in chronic rhinosinusitis: Screening and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13(2):117-123. doi: 10.1080/1744666X.2016.1216790.
 20. Bachert C, Calus L & Gevaert P. Rhinosinusitis and Nasal Polyps. In Adkinson N, Bochner B, Burks A, Busse W, Holgate S, Lemanske R & O’Hehir R (Eds.), *Middleton’s Allergy: Principles and Practice*. 8th Edition (686-699). Saunders.
 21. Deutsch P, Whittaker J, Prasad S. Invasive and non-invasive fungal rhinosinusitis – A review and update of the evidence. *Medicina* 2019;55(319). doi:10.3390/medicina55070319.
 22. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(3):CD006394. doi: 10.1002/14651858.CD006394.pub2.
 23. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;26(4):CD011995. doi: 10.1002/14651858.CD011995.pub2.
 24. Gurrola J 2nd, Borish L. Chronic rhinosinusitis: Endotypes, biomarkers, and treatment response. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(6):1499-1508. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.006.
 25. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011993. doi: 10.1002/14651858.CD011993.pub2.
 26. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154:293-302. doi: 10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00003.
 27. Tuncer U, Soyulu L, Aydogan B, Karakus F, Akcali C. The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30:263-8. doi: 10.1016/s0385-8146(03)00051-8.
 28. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
 29. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 1-12.

30. Rudmik L, Xu Y, Liu M, Bird C, Kukec E, Quan H. Utilization patterns of topical intranasal steroid therapy for chronic rhinosinusitis: a Canadian population-based analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 1056-62. doi: 10.1001/jamaoto.2016.1110.
31. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8:461-70. doi: 10.1002/alr.22093.
32. Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. Short course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD011991. doi: 10.1002/14651858.CD011991.pub2.
33. Ou J, Wang J, Xu Y, Tao ZZ, Kong YG, Chen SM, et al. *Staphylococcus aureus* superantigens are associated with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:2729-36. doi: 10.1007/s00405-014-2955-0.
34. Sabino HAC, Valera FCP, Aragon DC, Fantucci MZ, Titoneli CC, Martinez R, et al. Amoxicillin-clavulanate for patients with acute exacerbation of chronic rhinosinusitis: a prospective, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:135-42. doi: 10.1002/alr.21846.
35. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(5):1069-76. e4. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.020.
36. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: A randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66:1457-68. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02693.x.
37. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:189-93. doi: 10.1097/01.mlg.0000191560.53555.08.
38. Sykes DA, Wilson R, Chan KL, Mackay IS, Cole PJ. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 1986;2:359-60. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90051-6.
39. Desrosiers MY, Salas-Prato M. Treatment of chronic rhinosinusitis refractory to other treatments with topical antibiotic therapy delivered by means of a large-particle nebulizer: results of a controlled trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125:265-9. doi: 10.1067/mhn.2001.117410.
40. Videler WJM, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology* 2008;46:92-8.
41. Bonfils P, Escabasse V, Coste A, Gilain L, Louvrier C, Serrano E, et al. Efficacy of tobramycin aerosol in nasal polyposis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:119-23. doi: 10.1016/j.anorl.2015.03.008.
42. Jervis-Bardy J, Boase S, Psaltis A, Foreman A, Wormald PJ. A randomized trial of mupirocin sinonasal rinses versus saline in surgically recalcitrant staphylococcal chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2012;122:2148-53. doi: 10.1002/lary.23486.
43. Shikani AH, Kourelis K, Alqudah MA, Shikani HJ, Cope E, Kirk N, et al. Multimodality topical therapy for refractory chronic rhinosinusitis: Our experience in thirteen patients with and twelve patients without nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 2013;38:254-8. doi: 10.1111/coa.12096.
44. Sacks PL, Harvey RJ, Rimmer J, Gallagher RM, Sacks R. Topical and systemic antifungal therapy for the symptomatic treatment of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD008263. doi: 10.1002/14651858.CD008263.pub2.
45. Kieff D, Busaba N. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:941-5. doi: 10.1177/000348940511401209.
46. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(1): 110-6.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.047.
47. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(5):989-95.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.056.
48. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469-79. doi: 10.1001/jama.2015.19330.
49. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(3):595-605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032.
50. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
51. NIH: ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of benralizumab for patients with severe nasal polyposis (OSTRO). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401229>. Accessed May 2020.
52. NIH: ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety study of benralizumab in patient with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps (ORCHID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03401229>. Accessed May 2020.

53. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet* 2019;394(10209):1638-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
54. Hill J, Burnett T, Katial R. Mechanisms of benefit with aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36(4):735-47. doi: 10.1016/j.iac.2016.06.011.
55. Woessner KM, White AA. Evidence-based approach to aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(1):286-7.e1-9. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.016.
56. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA, *et al.* Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology* 2016;54(2):117-28. doi: 10.4193/Rhino16.023.
57. Hopkins C, Slack R, Lund V, Brown P, Copley L, Browne J. Long-term outcomes from the English national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009;119:2459-65. doi: 10.1002/lary.20653.
58. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 2017; 127: 550-5. doi: 10.1002/lary.26391.
59. Rowe-Jones JM, Medcalf M, Durham SR, Richards DH, Mackay IS. Functional endoscopic sinus surgery: 5 year follow up and results of a prospective, randomised, stratified, double-blind, placebo controlled study of postoperative fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2005;43:2-10.