











Protocolo clínico de avaliação de doentes com polipose nasal sob tratamento com biológicos em Portugal

Clinical protocol for the evaluation of patients with nasal polyps under biological treatment in Portugal

Data de receção / Received in: 26/02/2022

Data de aceitação / Accepted for publication in: 03/08/2022

Rev Port Imunoalergologia 2023; 31 (1): 45-54

Natacha Santos¹ , Filipa Ribeiro¹ , Inês Belchior² , Valter Melo³ , Luís Almeida Dores³ , Pedro Americano² , Macarena Piñero-Saavedra¹ , Maria João Paes¹ , Paula Campos⁴ , Maria Antónia São Braz¹ 

¹ Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviço de Imunoalergologia, Portimão e Faro, Portugal

² Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviço de Pneumologia, Portimão, Portugal

³ Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviço de Otorrinolaringologia, Portimão, Portugal

⁴ Centro Hospitalar Universitário do Algarve, Serviços Farmacêuticos, Portimão, Portugal

Contribuição dos autores: Todos os autores declaram que participaram na conceção e desenho, na obtenção e análise dos resultados e na redação do manuscrito.

RESUMO

Foi recentemente aprovada a Autorização de Introdução no Mercado Português de três biológicos para a rinosinusite crónica com polipose nasal, com indicação em doentes graves e não controlados com corticoides intranasais. O objetivo desta publicação é propor um protocolo de avaliação de doentes sob tratamento com biológicos, útil e exequível na prática clínica, e que permita a realização futura de eventuais estudos observacionais multicêntricos.

Palavras-chave: Polipose nasal, produto biológico, protocolo clínico, sinusite.

© 2023 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/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2023.03.102>

ABSTRACT

Authorization for the introduction into the Portuguese market of three biological agents for chronic rhinosinusitis with nasal polyps was recently approved, with indication for patients with severe and uncontrolled disease despite treatment with intranasal corticosteroids. The purpose of this publication is to propose a protocol for the assessment of patients undergoing treatment with biologicals, which is useful and feasible in clinical practice, and which allows for future multicenter observational studies to be carried out.

Keywords: Biological products, clinical protocol, nasal polyps, sinusitis.

© 2023 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/>).

INTRODUÇÃO

Arinossinite crónica com polipose nasal (RSCcPN) no adulto é definida pela presença de inflamação do nariz e seios perinasais e caracterizada pela presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas: 1) obstrução nasal, 2) rinorreia (anterior ou posterior), 3) pressão ou dor facial e/ou 4) hiposmia ou anosmia, sendo um dos quais obrigatoriamente o sintoma 1) ou 2), com duração de pelo menos 12 semanas, acompanhados de pólipos bilaterais no meato médio visualizados na endoscopia nasal (1).

A RSCcPN grave e não controlada tem um elevado impacto na qualidade de vida dos doentes e acarreta uma exposição aumentada a corticoides sistémicos e/ou a procedimentos cirúrgicos com necessidade frequente de reintervenção (2).

Num estudo de Ghent e colaboradores, de entre os 140 doentes com RSCcPN estudados, 84,3% tinham um perfil de inflamação do tipo 2 (T2) (determinado pela presença de interleucina 5 (IL-5) no tecido dos pólipos). A presença de comorbilidades como a asma, alergia ou hipersensibilidade a anti-inflamatórios não esteroides (AINE) estava associada a perfil T2 em 94,2% destes doentes, a presença de ≥ 300 eosinófilos/L no sangue periférico, mesmo na ausência destas comorbilidades, estava associada

ao perfil T2 em 95,5% dos doentes e a presença das comorbilidades referidas e de eosinofilia simultaneamente identificou 98,3% dos doentes com RSCcPN T2 (2).

Estão atualmente disponíveis em Portugal cinco fármacos biológicos com indicação para diferentes patologias com inflamação do tipo 2: anti-imunoglobulina E (IgE): omalizumab (3), anti-IL-5/recetor da IL-5 (IL-5R): mepolizumab (4), reslizumab (5) e benralizumab (6), e antirreceptor da interleucina 4 (IL4R): dupilumab (7).

O dupilumab teve em 2019 autorização de introdução no mercado (AIM) para a RSCcPN não controlada, sustentada pelos estudos LIBERTY NP SINUS-24 e -52 (8), o omalizumab obteve a sua AIM em 2020, apoiada nos estudos POLYP 1 e POLYP 2 (9) e o mepolizumab tem AIM desde janeiro de 2022, tendo como base o estudo SYNAPSE (10). Foram também realizados ensaios clínicos com o reslizumab (11) e o benralizumab (12), atualmente sem aprovação nesta indicação.

Para além dos estudos pivotais de cada fármaco, foram até à data publicadas duas revisões sistemáticas da eficácia e segurança do tratamento com biológicos na RSCcPN (13,14).

Visto que:

- 1) Existem atualmente três fármacos biológicos, com indicação na RSCcPN, aprovados em Portugal;

- 2) Existem doentes com RSCcPN e outras comorbilidades, nomeadamente a asma T2, em tratamento com qualquer um dos fármacos mencionados;
- 3) Não existem estudos comparativos diretos de eficácia dos diferentes biológicos na RSCcPN;
- 4) Não existem atualmente recomendações nacionais para a monitorização de eficácia dos biológicos na RSCcPN.

Foi constituído um grupo multidisciplinar que inclui médicos especialistas em Imunoalergologia, Otorrinolaringologia e Pneumologia e um farmacêutico hospitalar, de forma a propor critérios para a prescrição de biológicos em doentes com RSCcPN, bem como medidas de avaliação de eficácia transversais, independentemente do biológico administrado, que permitam uma colheita de dados padronizada e a realização de estudos de vida real multicêntricos prospetivos e/ou retrospectivos.

METODOLOGIA

Foram revistas as propostas dos dois principais grupos de trabalho internacionais sobre este tema: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) 2020 (1) e *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases* (EUFOREA) 2021 (2), bem como as metodologias utilizadas nos vários ensaios clínicos de biológicos na RSCcPN e avaliada a pertinência, bem como a exequibilidade na prática clínica dos vários *outcomes*.

A proposta inclui:

- 1) Dados demográficos e clínicos que devem constar no processo clínico;
- 2) Escalas de avaliação e forma de aplicação;
- 3) Critérios de gravidade e de controlo com indicação para tratamento com biológico;
- 4) Avaliações sugeridas no seguimento;
- 5) Critérios de eficácia.

PROTOCOLO CLÍNICO:

Dados demográficos e clínicos

Como informação obrigatória basal consideramos que deve constar: data de nascimento, género, presença e caracterização de asma, de atopia e/ou de hipersensibilidade a AINE, ano de diagnóstico de RSCcPN, número, data e caracterização (quanto à técnica e extensão) de cirurgias naso-sinusais prévias, número de ciclos de corticoide sistémico nos dois anos anteriores (incluindo, se conhecido, fármaco, dose e duração), patologias concomitantes (com particular ênfase em patologias decorrentes de utilização frequente ou prolongada de corticoides sistémicos ou com implicações em termos de risco cirúrgico), medicação atual, escalas de avaliação da gravidade da rinosinusite e da polipose nasal e a quantificação de eosinófilos no sangue periférico no ano anterior, em doente sem tratamento com corticoides sistémicos e/ou o valor máximo prévio em doente sob corticoterapia sistémica.

Escalas de avaliação

Pontuação endoscópica dos pólipos nasais (NPS – Endoscopic nasal polyps score)

Pontuação entre 0 e 4 para cada lado, de acordo com o tamanho dos pólipos avaliado por endoscopia nasal (Tabela 1), resultando numa pontuação máxima de 8 pontos (15). Um NPS ≥ 5 (e ≥ 2 para cada um dos lados) foi utilizado como critério de inclusão em todos os ensaios clínicos de biológicos na RSCcPN (8-10,12). No EPOS não é definido um tamanho mínimo dos pólipos para indicação para biológico, mas refere a necessidade da presença de pólipos bilaterais, sendo a diminuição do tamanho dos pólipos um dos critérios para avaliação de eficácia (1). No EUFOREA um NPS ≥ 4 com pólipos bilaterais é um dos critérios de gravidade e a diminuição do tamanho dos pólipos para um NPS < 4 aos 12 meses é um dos critérios essenciais para considerar a resposta ao tratamento como adequada (Figura 1) (2).

Tabela 1. Pontuação endoscópica dos pólipos nasais – *Nasal polyp score* (NPS). Sistema de pontuação dos pólipos nasais usado para avaliar o tamanho dos pólipos em cada cavidade nasal através de endoscopia nasal (adaptado de Gaevert *et al* (15))

Pontuação	Tamanho do pólipo
0	Sem pólipos
1	Pólipo pequeno no meato médio que não ultrapassa o bordo inferior do corneto médio
2	Pólipo que ultrapassa o bordo inferior do meato médio
3	Pólipo grande que chega ao bordo inferior do corneto inferior ou pólipo medial ao corneto médio
4	Pólipo grande que causa obstrução completa da cavidade nasal inferior

Pontuação de perda de olfato

(LSS – *Loss of smell score*)

Avaliação diária da perda de olfato em 4 categorias: 0 – sem perda de olfato – normosmia, 1 – hiposmia ligeira, 2 – hiposmia moderada, 3 – perda de olfato grave – anosmia (16). Nos ensaios clínicos e em alguns centros especializados esta avaliação é feita com recurso a aplicações/registo informatizado. Sendo esta abordagem de difícil exequibilidade na prática clínica propõe-se aplicar esta escala questionando a média da gravidade da perda de olfato na última semana, tal como realizado na fase de *screening* de um dos ensaios clínicos (Figura 2) (9).

Existem também testes psicofísicos para avaliação do olfato, tal como o teste de olfato de 40 itens (UPSIT – *The 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test*) (17). No entanto, visto que não estão disponíveis em todos os centros, consideramos que devem ser incluídos apenas como informação complementar.

Pontuação de congestão nasal

(NCS – *Nasal congestion score*)

Avaliação diária da congestão nasal em 4 categorias: 0 – sem congestão nasal, 1 – congestão nasal ligeira, 2 – congestão nasal moderada, 3 – congestão nasal grave (16). À semelhança do LSS propõe-se aplicar esta escala questionando a média da congestão nasal na última semana (Figura 2) (9).

Teste naso-sinusal de 22 itens

(SNOT-22 – *22-item Sinonasal outcome test*)

Este é um instrumento de medição de qualidade de vida específico para a rinosinusite crónica, preenchido pelo doente relativamente às 2 semanas anteriores e que avalia a gravidade de sintomas e de problemas sociais e emocionais relacionados com esta patologia. O resultado varia entre 0 (sem interferência) e 110 (máxima interferência com a qualidade de vida) e a diferença mínima clinicamente significativa (MCID – *minimal clinical important difference*) é de 8,9 pontos (18). O questionário validado em português de Portugal (19) é apresentado na Figura 2.

Escala analógica visual do total de sintomas

(*total symptoms VAS – Visual Analogue Scale*)

Esta escala avalia a perceção do doente relativamente à gravidade do total de sintomas da rinosinusite no último mês através do desenho de uma linha vertical numa escala de 10 cm (0 – mínimo até 10 – máximo) (Figura 2) (20).

Indicação para tratamento com biológicos

A indicação terapêutica de dupilumab, omalizumab e mepolizumab para a RSCcPN em Portugal, bem como as recomendações internacionais, partilham o denominador comum de os biológicos serem indicados como tratamento complementar aos corticoides intranasais em doentes adultos com RSCcPN grave e não controlada.

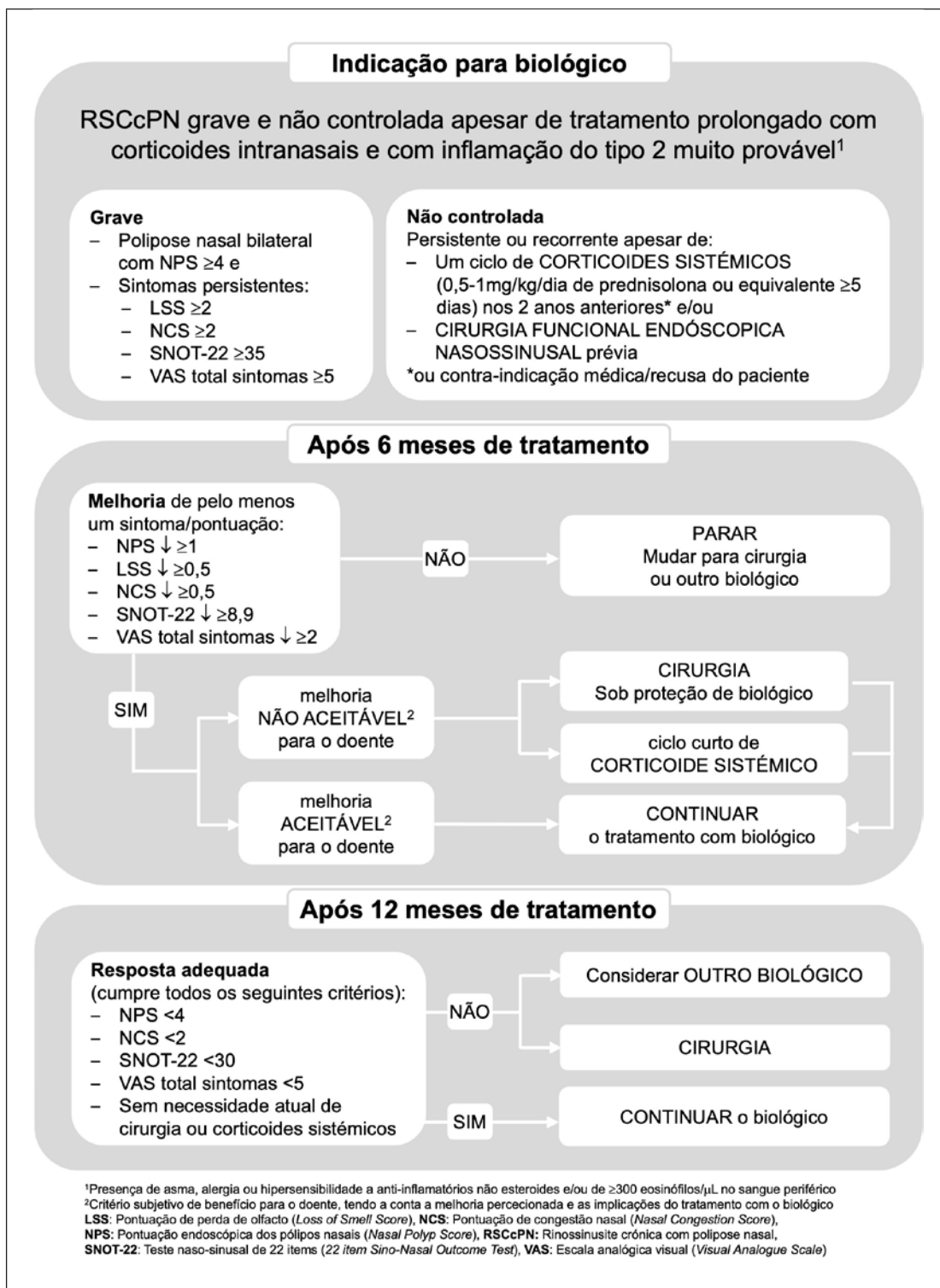


Figura I. Proposta de critérios para início de biológico e de monitorização de eficácia no tratamento da RSCcPN (Adaptado de Bachert et al (2))

Nome: _____ Data: ____/____/20____

Escala analógica visual do total de sintomas
Desenhe uma linha vertical no ponto que melhor corresponde a quão incomodativos foram os sintomas de sinusite no último mês

Nada Incomodativos		Mais do que eu posso imaginar	
--------------------	--	-------------------------------	--

Em relação à última semana, como define a gravidade de (faça um círculo à volta do número correspondente da escala):

LSS - Perda de olfato (sentido do cheiro):		NCS - Congestão nasal (nariz entupido):	
0	Sem perda de olfato	0	Sem congestão nasal
1	Ligeira perda de olfato	1	Ligeira congestão nasal
2	Moderada perda de olfato	2	Moderada congestão nasal
3	Grave (sem olfato)	3	Grave (nariz muito entupido)

SNOT-22 - Abaixo, encontrará uma lista de sintomas e problemas sociais/emocionais que afetam os doentes com rinosinusite. Por favor, responda às seguintes questões sobre os seus sintomas. Avalie como foram os seus problemas nas últimas duas semanas.

Obrigado pela sua participação. Caso tenha alguma dúvida no preenchimento do questionário solicite auxílio.

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas fazendo um círculo à volta do número correspondente da escala

	Problema muito leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Pior problema possível
1. Necessidade de "assoar" o nariz	0	1	2	3	4
2. Espirros	0	1	2	3	4
3. "Pingos" no nariz	0	1	2	3	4
4. Tosse	0	1	2	3	4
5. Escorrência do nariz para a garganta	0	1	2	3	4
6. Escorrência espessa pelo nariz	0	1	2	3	4
7. Sensação de ouvido "cheio" ou "tapado"	0	1	2	3	4
8. Tontura ou vertigem	0	1	2	3	4
9. Dor nos ouvidos	0	1	2	3	4
10. Dor ou sensação de pressão no rosto	0	1	2	3	4
11. Dificuldade em adormecer	0	1	2	3	4
12. Acorda a meio da noite	0	1	2	3	4
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4
14. Acorda cansado(a)	0	1	2	3	4
15. Fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4
16. Diminuição da produtividade nas atividades do dia-a-dia	0	1	2	3	4
17. Diminuição da capacidade para realizar as atividades do dia-a-dia	0	1	2	3	4
18. Frustrado(a), agitado(a), irritado(a)	0	1	2	3	4
19. Tristeza	0	1	2	3	4
20. Sensação de vergonha	0	1	2	3	4
21. Dificuldade para sentir "cheiros" ou "gostos"	0	1	2	3	4
22. Nariz entupido	0	1	2	3	4
Pontuação total (somatório):					

LSS: Pontuação de perda de olfato (Loss of Smell Score), NCS: Pontuação de congestão nasal (Nasal Congestion Score), RSC: Responsividade crónica, SNOT-22: Teste rinosinusite, VAS: Escala analógica visual (Visual Analogue Scale)

Figura 2. Escalas e questionários de avaliação de sintomas utilizados para definir a gravidade da RSC e a resposta ao tratamento, incluindo o LSS e NCS (12) (Adaptados de (6)), o SNOT-22, cedido por Vilhena e colaboradores (15) e a escala analógica visual do total de sintomas (16)

No entanto, a ausência de controlo assume diferentes definições. No resumo de características do medicamento (RCM) de dupilumab (7) e de mepolizumab (4) é necessário o tratamento prévio com corticoides sistémicos e/ou cirurgia, enquanto no RCM de omalizumab (3) não especifica a realização prévia destes tratamentos mas serão doentes com indicação para tratamento adicional aos corticoides intranasais. No EPOS requer a realização prévia de cirurgia endoscópica nasossinusal e de pelo menos três dos cinco critérios seguintes: evidência de inflamação T2 (≥ 250 eosinófilos no sangue periférico e/ou IgE total ≥ 100), necessidade de dois ou mais ciclos de corticoides sistémicos no ano anterior (ou contraindicação para este tratamento), impacto significativo na qualidade de vida (SNOT-22 ≥ 40), anosmia e/ou diagnóstico de asma com necessidade de tratamento de controlo com corticoides inalados (1). No EUFOREA é proposta uma definição objetiva, quer de gravidade quer de controlo, que sugerimos utilizar (Figura 1) e é tida em conta não só a contraindicação para corticoides sistémicos e para a cirurgia, como também a recusa do doente em fazer estes tratamentos (2). No entanto, num doente sem contraindicação cirúrgica, é importante discutir

a possibilidade de realizar um procedimento potencialmente curativo, versus o tratamento regular e prolongado com uma terapêutica de administração subcutânea, particularmente com o surgimento recente de técnicas de cirurgia funcional endoscópica nasossinusal (*full house* e *reboot*), que apresentam uma menor probabilidade de recidiva (21).

Pensamos ainda ser importante reforçar que os corticoides intranasais devem ser mantidos antes e durante o tratamento, sendo que nos ensaios clínicos realizados até à data foi utilizado como tratamento base em todos os doentes a mometasona nasal 400 μ g/dia, ou seja, duas pulverizações em cada narina 2id, exceto em doentes que não toleraram esta dose e que diminuíram para lid (8-10,12).

É também consensual que devem ser avaliadas as comorbilidades (asma, atopia e hipersensibilidade a AINE) e a presença de eosinófilos no sangue periférico, de forma a identificar os doentes com maior probabilidade de inflamação do tipo 2 e que terão maior probabilidade de resposta aos biológicos atualmente disponíveis para esta indicação (2). Neste contexto é importante excluir outras patologias que podem cursar

Tabela 2. Esquema de monitorização do tratamento com biológicos na rinossinusite com polipose nasal

	Basal	Semana 4 (1 mês)	Semana 16 (4 meses)	Semana 24 (6 meses)	Semana 52 (12 meses)
NPS (0-8)					
LSS (0-3)					
NCS (0-3)					
SNOT-22 (0-110)					
VAS total de sintomas (0-10)					
Efeitos adversos					
Corticoterapia sistémica					
Cirurgia sinusal/polipectomia					

LSS: Pontuação de perda de olfato (*Loss of smell score*); NCS: Pontuação de congestão nasal (*Nasal congestion score*); NPS: Pontuação endoscópica dos pólipos nasais (*Nasal polyp score*); RSCcPN: Rinossinusite crónica com polipose nasal; SNOT-22: Teste nasossinusal de 22 itens (*22 item sino-nasal outcome test*); VAS: Escala analógica visual (*Visual analogue scale*)

com RSCcPN mas que têm diferente prognóstico e tratamento, das quais são exemplos a fibrose quística, a rinossinusite fúngica e a granulomatose eosinofílica com poliangite (22).

Proposta de monitorização da eficácia e segurança do tratamento com biológicos

Tendo em conta que o EPOS 2020 sugere uma avaliação preliminar de eficácia às 16 semanas, seguida de uma avaliação aos 12 meses de tratamento (1) e o EUFOREA 2021 sugere avaliações aos 6 e 12 meses (2), consideramos importante manter estes três momentos de avaliação de eficácia, acrescentando uma avaliação inicial às 4 semanas, de forma a identificar eventuais respondedores rápidos ou alterações iniciais que possam ser preditoras de eficácia do tratamento com o biológico (Tabela 2).

Devem ainda ser registadas quaisquer intercorrências, em particular a necessidade de cirurgia e/ou o tratamento com corticoides sistémicos (incluindo fármaco, dose e duração), quer para o tratamento da RSCcPN, quer por outras patologias (Tabela 2).

A monitorização de outras comorbidades, nomeadamente a asma, deve seguir as recomendações internacionais do *Global initiative for asthma* (GINA) (23) e recomendações nacionais, como as da Rede de Especialistas em Asma Grave (REAG).

Critérios de eficácia e de suspensão do tratamento com biológicos

O EPOS 2020 define na Figura 1.6.3 (página 17) (1) a ausência de eficácia do tratamento com biológicos de forma idêntica às 16 semanas e aos 12 meses, com indicação para descontinuação na ausência de resposta a todos os seguintes parâmetros: NPS, necessidade de corticoides sistémicos, qualidade de vida, olfato e impacto nas comorbidades.

O EUFOREA 2021 oferece uma proposta mais objetiva de critérios de eficácia aos 6 e 12 meses, apresentada na Figura 1 (2) e que é a que recomendamos utilizar.

CONCLUSÕES

Este protocolo clínico apresenta uma proposta de colheita de dados padronizados a utilizar em contexto de prática clínica, que consideramos exequível e útil, quer do ponto de vista de uniformização dos critérios de acesso ao tratamento com biológicos e monitorização de eficácia e segurança, quer para a realização de futuros estudos multicêntricos de vida real que permitam comparar a eficácia dos vários biológicos disponíveis ou identificar fatores preditores de resposta ao tratamento com biológicos de forma geral e para cada fármaco em particular, em Portugal.

Agradecimentos

À Dra. Ditzza Vilhena, pela pronta colaboração na disponibilização do questionário SNOT-22 validado em português.

Conflito de interesses

Natacha Santos: Declaro que recebi honorários como palestrante da Novartis, GSK e Sanofi e honorários por participação em projetos de investigação da AstraZeneca.

Filipa Ribeiro: Declaro que recebi honorários como palestrante da Sanofi e da Novartis.

Inês Belchior Joaquim: Declaro que recebi honorários como palestrante da GSK e da AstraZeneca.

Valter Melo: Declaro que recebi financiamento da Roche como investigador nos estudos POLYP 1 e 2.

Luís Dolores: Certifico que não tenho qualquer filiação ou envolvimento financeiro em qualquer organização ou entidade com interesse financeiro direto no tema ou nos resultados discutidos neste manuscrito.

Pedro Americano: Declaro ter recebido no passado apoio financeiro para frequentar ações de formação médica pela AstraZeneca.

Macarena Piñero-Saavedra: Certifico que tenho recebido honorários como palestrante de GSK e AstraZeneca e honorários para apoio educacional de GSK, AstraZeneca e Novartis.

Maria João Paes: Certifico que não tenho qualquer filiação ou envolvimento financeiro em qualquer organização ou entidade com interesse financeiro direto no tema ou nos resultados discutidos neste manuscrito.

Paula Campos: Certifico que não tenho qualquer filiação ou envolvimento financeiro em qualquer organização ou entidade com interesse financeiro direto no tema ou nos resultados discutidos neste manuscrito.

Maria Antónia São Braz: Certifico que não tenho qualquer filiação ou envolvimento financeiro em qualquer organização ou entidade com interesse financeiro direto no tema ou nos resultados discutidos neste manuscrito.

ORCID

Natacha Santos  0000-0001-7235-8296

Filipa Ribeiro  0000-0002-3463-4760

Inês Belchior  0000-0001-9859-9805

Valter Melo  0000-0002-5384-0981

Luís Almeida Soares  0000-0002-3289-2571

Pedro Americano  0000-0002-1880-3405

Macarena Piñero-Saavedra  0000-0001-7043-7556

Maria João Paes  0000-0002-6060-6560

Paula Campos  0000-0003-0928-3281

Maria Antónia São Braz  0000-0002-0876-5820

Autora correspondente:

Natacha Santos

Centro Hospitalar Universitário do Algarve,

Serviço de Imunoalergologia, Portimão e Faro, Portugal

E-mail: nsantos.alergia@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Vol. 103, Dieudonné Nyenbue Tshipukane 2020 Feb:1-464.
2. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al. EUFORA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021 Jan 1;147(1):29-36. doi:10.1016/j.jaci.2020.11.013.
3. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Xolair. [cited 2021 Nov 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_pt.pdf.
4. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Nucala. [cited 2022 Feb 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_pt.pdf.
5. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Cinquaero. [cited 2021 Nov 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinquaero-epar-product-information_pt.pdf.
6. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Fasentra. [cited 2021 Nov 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fasentra-epar-product-information_pt.pdf.
7. European Medicines Agency. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Dupixent. [cited 2021 Nov 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf.
8. 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. *The Lancet* 2019 Nov 2;394(10209):1638-50. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1.
9. 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. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020 Sep 1;146(3):595-605. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.032.
10. 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. *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Nov 6];9(10):1141-53. doi:10.1016/S2213-2600(21)00097-7.
11. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Nov;118(5):1133-41. doi:10.1016/j.jaci.2006.05.031.
12. Tversky J, Lane AP, Azar A. Benralizumab effect on severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP): A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Clinical and Experimental Allergy* 2021 Jun 1;51(6):836-44. doi:10.1111/cea.13852.
13. Chong LY, Piromchai P, Sharp S, Snidvongs K, Philpott C, Hopkins C, et al. Biologics for chronic rhinosinusitis. Vol. 2020, Cochrane

- Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020. doi:10.1002/14651858.CD013513.pub2.
14. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, Vogel Y, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy* 2021 Aug 1;76(8):2337-53. doi: 10.1111/all.14809.
 15. Gevaert P, Calus L, Zele T van, Blomme K, Ruyck N de, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* [Internet] 2013 Jan 1 [cited 2021 Nov 6];131(1):110-6. e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.047.
 16. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 7138;45(S20):1-139.
 17. Doty RL, Kamath V. The influences of age on olfaction: a review. *Frontiers in Psychology* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 10];5(FEB):1–20. doi:10.3389/fpsyg.2014.00020.
 18. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item sinonasal outcome test. *Clin Otolaryngol* 2009 Oct;34(5):447-54. doi:10.1111/j.1749-4486.2009.01995.X.
 19. de Vilhena D, Duarte D, Lopes G. Sino-nasal outcome test-22: Translation, cultural adaptation and validation in Portugal. *Clinical Otolaryngology* 2016 Feb 1;41(1):21-4. doi:10.1111/COA.12465.
 20. Doulaptsi M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sino-nasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clinical and Translational Allergy* [Internet] 2018 [cited 2021 Nov 10];8(1):32. doi:10.1186/s13601-018-0219-6.
 21. Alsharif S, Jonstam K, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Bachert C. Endoscopic sinus surgery for type-2 CRS wNP: An endo-type-based retrospective study. *Laryngoscope* 2019 Jun 1;129(6):1286-92. doi:10.1002/LARY.27815.
 22. Lombardi C, Asero R, Bagnasco D, Blasi F, Bonini M, Bussi M, et al. ARIA-ITALY multidisciplinary consensus on nasal polyposis and biological treatments. *World Allergy Organization Journal* [Internet] 2021 [cited 2021 Nov 9];14(10):100592. doi:10.1016/j.waojou.2021.100592.
 23. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021 [Internet]. [cited 2022 Feb 25]. Available from: www.ginasthma.org.