



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

NÁJLA NONIS ZUCOLOTO

**FUNÇÃO OLFATÓRIA E QUALIDADE DE VIDA NOS  
ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE  
CRÔNICA**

---

Londrina  
2022

NÁJLA NONIS ZUCOLOTO

**FUNÇÃO OLFATÓRIA E QUALIDADE DE VIDA NOS  
ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE  
CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri

Londrina  
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Z94f      Zucoloto, Najla Nonis .  
            Função olfatória e qualidade de vida nos endótipos inflamatórios da  
            rinossinusite crônica / Najla Nonis Zucoloto. - Londrina, 2022.  
            68 f. : il.

            Orientador: Marco Aurélio Fornazieri.  
            Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de  
            Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em  
            Ciências da Saúde, 2022.  
            Inclui bibliografia.

            1. Sinusite - Tese. 2. Olfato - Tese. 3. Qualidade de vida - Tese. 4. Inflamação  
            - Tese. I. Fornazieri, Marco Aurélio. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro  
            de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III.  
            Título.

CDU 61

NÁJLA NONIS ZUCOLOTO

**FUNÇÃO OLFATÓRIA E QUALIDADE DE VIDA NOS  
ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS DA RINOSSINUSITE  
CRÔNICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Fornazieri  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Thiago Freire Pinto Bezerra  
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

---

Profa. Dra. Wilma Terezinha Anselmo Lima  
Faculdade de Medicina da USP Ribeirão Preto  
- FMUSP/RP

Londrina, 23 de fevereiro de 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pois Sua mão forte e Seu amor suave nunca deixaram de me conduzir.

Agradeço a minha família e ao meu orientador, pois foi porque vocês acreditaram que eu podia, que eu ousei tentar.

ZUCOLOTO, Nájla Nonis. **Função olfatória e qualidade de vida nos endótipos inflamatórios da rinossinusite crônica**. 2022. 63 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A rinossinusite crônica é uma afecção comum que causa queda na qualidade de vida e perda olfatória. Segundo novos guidelines, o enfoque da classificação não está mais nos fenótipos, mas na endotipagem tecidual e na análise do padrão inflamatório. Como cada um desses novos grupos interfere na qualidade de vida e na olfação ainda é desconhecido. **OBJETIVOS:** Avaliar a associação do perfil de resposta inflamatória de pacientes com rinossinusite crônica com função olfatória e qualidade de vida. **MÉTODO:** Estudo transversal conduzido na Universidade Estadual de Londrina, incluindo 73 pacientes com rinossinusite crônica. Os pacientes foram classificados em padrão endotípico Th2 e não-Th2 com base em níveis de IgE e eosinofilia. Além disso, todos os sujeitos realizaram o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) e responderam ao Sino Nasal Outcome Test (SNOT-22). **RESULTADOS:** A média da idade dos participantes foi de 45,5 anos ( $\pm 16,2$ ), a maioria deles com pólipos nasais (75,3%); vinte e cinco eram asmáticos (34,2%) e 9 eram tabagistas (12,3%). O grupo Th2 demonstrou menor pontuação do UPSIT ( $p < 0,001$ ), assim como maior pontuação no questionário SNOT-22 ( $p = 0,02$ ). Foi observada maior prevalência de asma no grupo Th2 ( $p = 0,03$ ), mas não foi observada diferença para intolerância a AINES ( $p = 0,26$ ) e tabagismo ( $p = 0,08$ ) entre os grupos. **CONCLUSÃO:** O estudo demonstrou pior função olfatória e menor qualidade de vida em pacientes com rinossinusite crônica com padrão inflamatório Th2. Este estudo reforça a evidência de que mais estudos sobre terapias específicas contra resposta inflamatória tipo Th2 devem ser encorajadas.

**Palavras-chave:** sinusite; olfato; qualidade de vida; inflamação.

ZUCOLOTO, Nájla Nonis. **Olfactory function and quality of life in inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis**. 2022. 63 p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2022.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Chronic rhinosinusitis is a common condition that causes loss of quality of life and olfactory deficit. New guidelines are focusing classification no more on phenotypes but tissue endotyping and inflammatory pattern analysis. How each of these new groups interferes with quality of life and olfaction is still unknown. **OBJECTIVES:** To associate the inflammatory profile of patients with chronic rhinosinusitis with olfactory function and quality of life. **METHODS:** A cross-sectional study was conducted at Universidade Estadual de Londrina, including 73 patients with chronic rhinosinusitis. Based on total IgE and eosinophilia levels, patients were classified in Th2 and non-Th2 endotypes dominances. In addition, all subjects performed the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and answered the Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22). **RESULTS:** The mean age of participants was 45.5 years ( $\pm 16.2$ ), most of them with nasal polyps (75.3%); twenty-five had asthma (34.3%), and 9 were smokers (12.3%). The Th2 group presented a lower score on UPSIT ( $p < 0.001$ ), as well as a higher score on the SNOT-22 questionnaire ( $p = 0.02$ ). There was a higher prevalence of asthma in the Th2 group ( $p = 0.03$ ). However, there was no difference for NSAID intolerance ( $p = 0.26$ ) and smoking ( $p = 0.08$ ) among groups. **CONCLUSION:** This study has demonstrated worse olfaction and lower quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with Th2 inflammation profile. It increases the evidence that more medications against type Th2 inflammatory response must be encouraged.

**Key words:** sinusitis; olfaction; quality of life; inflammation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

**Figura 1 –** UPSIT: instrumento para avaliação do olfato .....36

### ARTIGO

**Figura 1 –** Gráfico de comparação do UPSIT entre os grupos .....53

**Figura 2 –** Gráfico de comparação do SNOT-22 entre os grupos .....53

**Figura 3 –** Gráfico de comparação do Escore Lund-Kennedy entre os grupos .....55

**Figura 4 –** Gráfico de comparação do Escore Lund-Mackay entre os grupos .....55

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> – Critérios diagnósticos de RSC segundo EPOS 2020 .....	16
<b>Quadro 2</b> – Escore Lund-Kennedy.....	22
<b>Quadro 3</b> – Escore Lund-Mackay.....	23
<b>Quadro 4</b> – Critérios laboratoriais para diagnóstico de inflamação tipo 2 .....	35

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** – Classificação da pontuação masculina no UPSIT .....19

**Tabela 2** – Classificação da pontuação feminina no UPSIT .....19

### ARTIGO

**Tabela 1** – Características gerais dos pacientes .....53

**Tabela 2** – Comparação dos dados clínico-patológicos entre os grupos .....54

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AINES	Anti-inflamatórios não esteroidais
CCCRC	<i>Connecticut Chemosensory Clinical Research Center</i> - Teste do Olfato de Connecticut
ECP	<i>Eosinophil Cationic Protein</i> - Proteína Catiônica Eosinofílica
EPOS	<i>European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps</i>
ICAR	<i>International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis</i>
IL-1B	Interleucina 1B
IL-4	Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-17 <sup>a</sup>	Interleucina 17A
IL-22	Interleucina 22
MPO	Mieoloperoxidase
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i> - Centro Nacional de Estatísticas em Saúde
RSC	Rinossinusite Crônica
RSCcPN	Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal
RSCsPN	Rinossinusite Crônica sem Pólipo Nasal
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UPSIT	<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> - Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
1.1	EPIDEMIOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS .....	12
1.2	FISIOPATOLOGIA DA RSC COM E SEM PÓLIPOS NASAIS .....	13
1.3	DIAGNÓSTICO DE RSC .....	14
1.4	ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS NA RSC .....	16
1.5	OLFATO E RSC.....	18
1.6	QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22).....	20
1.7	ESCORES LUND-KENNEDY E LUND-MACKAY .....	21
1.8	TRATAMENTO DA RSC.....	23
1.8.1	Tratamento Medicamentoso .....	23
1.8.2	Tratamento Cirúrgico .....	27
1.8.3	Imunobiológicos: a Revolução no Tratamento da RSC? .....	29
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	33
2.1	OBJETIVO GERAL.....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
<b>3</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	34
3.1	População .....	34
3.2	Critérios de Inclusão .....	34
3.3	Critérios de Exclusão .....	34
3.4	Diagnóstico de RSC .....	34
3.5	Classificação dos Grupos em Th2 e Não-Th2.....	35
3.6	Teste de Função Olfatória e Questionário de Qualidade de Vida .....	36
3.7	Análise Estatística .....	36
3.8	Período do Estudo .....	37
3.9	Aspectos Éticos .....	37
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	39
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	56

<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	57
<b>APÊNDICES</b> .....	63
Questionário SNOT-22 .....	63

## 1 INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) é uma doença inflamatória da mucosa do nariz e dos seios paranasais, com duração superior a 12 semanas. É definida por um conjunto de sintomas e sinais clínicos - obstrução nasal, rinorreia anterior ou posterior, dor ou pressão facial, redução ou perda do olfato - e o diagnóstico deve ser confirmado por endoscopia nasal e/ou por tomografia computadorizada (1). É uma doença crônica, com exacerbações agudas, que causa impacto médico e social significativamente negativo. O paciente portador de RSC tem uma redução importante de qualidade de vida, ainda pior que a de pacientes portadores de doenças cardíacas (2). Além disso, apresenta um alto custo em saúde pública que engloba consultas médicas especializadas, realização de exames complementares, internações hospitalares e tratamento clínico e cirúrgico. Provoca, também, prejuízos indiretos como diminuição da produtividade no trabalho. Nos Estados Unidos (EUA), o gasto estimado dos pacientes com este diagnóstico é de US\$8,6 bilhões por ano, destes, US\$150 milhões são com o uso de antibióticos (3).

### 1.1 EPIDEMIOLOGIA E FATORES ASSOCIADOS

A RSC é uma doença comum na população mundial, e as informações sobre a epidemiologia desta afecção são importantes para avaliação de sua distribuição e análise de seus fatores de risco, além de colaborar com a promoção de políticas públicas em saúde coletiva.

O estudo estadunidense realizado anualmente pelo Centro Nacional de Estatísticas em Saúde (*National Center for Health Statistics – NCHS*) por meio de inquéritos populacionais domiciliares determinou a prevalência do diagnóstico médico autorreferido de rinossinusite em 13% da população adulta em 2010. Contudo, não houve distinção entre RSA e RSC neste estudo, pois o critério que definiu a RSC naquele contexto foi a resposta afirmativa à questão: “Nos últimos 12 meses, você teve sinusite diagnosticada por um médico ou profissional de saúde?”. Entretanto, essa prevalência é utilizada na maioria dos estudos publicados referindo-se à RSC (4).

No Canadá realizou-se um estudo epidemiológico com desenho de amostragem complexo, com taxa de resposta nacional de 82%, obtido por meio de entrevistas por telefone com indivíduos de 12 anos ou mais que apresentavam sintomas de doenças crônicas por mais de seis meses. Foram considerados portadores de RSC os entrevistados que responderam afirmativamente à seguinte pergunta: “Você tem sinusite diagnosticada por um profissional de saúde?” Nesse estudo, a prevalência de rinossinusite autorreferida foi de 5% (5). Na Coreia do Sul foi realizado outro estudo por amostragem complexa por

conglomerados e múltiplos estágios de abrangência nacional. Uma equipe médica com um otorrinolaringologista visitou domicílios e realizou entrevistas com participantes de 12 anos ou mais. O diagnóstico de RSC foi definido pela resposta positiva aos sintomas de obstrução nasal e rinorreia por mais de três meses e, ao mesmo tempo, pelo exame endoscópico com achados de pólipos ou secreção no meato médio. A prevalência estimada de RSC na Coreia do Sul foi de 6,95% (6).

Hastan et al. (2011) publicaram parte dos resultados do estudo multicêntrico europeu GA2LEN (do inglês, Global Allergy and Asthma Network of Excellence), relativa à investigação da epidemiologia da RSC (7). Um questionário foi enviado pelos correios para uma amostra randomizada de adultos entre 15 e 75 anos em 19 centros da Europa, abrangendo 12 países, sendo utilizado como critério diagnóstico a definição epidemiológica publicada no EPOS 2007 (8). A prevalência estimada de RSC na Europa foi de 10,9% (6,9% a 27,1%), porém a taxa de resposta total foi de 48%, com grande variação entre os centros (23,2% a 80,3%) (9). Tomassen et al. (2010) relataram a consistência e validade do critério epidemiológico de RSC definido pelo EPOS 2007 (8), utilizando dados do inquérito europeu GA2LEN.

Pilan et al. (2012), em estudo recente na cidade de São Paulo, com desenho de amostragem complexo incorporando estratificação e múltiplos estágios de seleção para obtenção de amostra representativa da população, utilizaram a definição epidemiológica de RSC preconizada pelo EPOS 2007 (8,10). O questionário envolvendo essa definição foi aplicado por meio de entrevistas domiciliares com 2.006 indivíduos, de 12 anos ou mais, com prevalência de RSC em 5,51% deles, e alta taxa de resposta de 87,8% (10). Não foi encontrada diferença significativa na prevalência segundo o sexo. Nesse mesmo estudo houve maior prevalência de RSC em pacientes que apresentavam asma e rinite. No entanto, não houve associação significativa com tabagismo.

Para fins de comparação com a metodologia utilizada no estudo de Pleis et al. (2009), foi inserida a mesma questão: “Nos últimos 12 meses, você teve sinusite diagnosticada por um médico?” A prevalência de rinosinusite autorreferida diagnosticada por um médico (sem distinção se aguda ou crônica) foi de 16,55% (11).

## 1.2 FISIOPATOLOGIA

A causa principal da RSC é a lesão irreparável do epitélio pela ativação da imunidade inata, a qual estimula posteriormente a imunidade adaptativa. A RSCsPN e a RSCcPN possuem sintomas semelhantes, entretanto são diferentes em nível celular e molecular, pela diversidade de endótipos (12).

A células T da RSCsPN (não-Th2) e da RSCcPN (Th2) se diferenciam a partir de células T virgens por meio de mecanismos intracelulares, com base na expressão de alguns fatores de transcrição. Nesse contexto, as células reguladoras T (Tregs), um subconjunto de células T caracterizado pelo fator de transcrição forkhead box P3 (FoxP3), controlam o equilíbrio entre as células não-Th2 e Th2 e limitam a inflamação crônica. Na RSCsPN a expressão de Fox-P3 e de TGF- $\beta$ , este responsável pelo remodelamento tecidual, mostram-se preservadas e o padrão inflamatório é mais localizado e contido justamente devido à manutenção da função Treg. Já na RSCcPN tais expressões estão diminuídas, por isso o padrão inflamatório é difuso e exacerbado. De modo geral, a RSCsPN é caracterizada por infiltrado de neutrófilos, aumento de fibrose e deposição de colágeno no estroma. Por essa razão, o padrão inflamatório nos pacientes sem pólipos nasais é majoritariamente neutrofílico, mediado por inflamação não-Th2, com aumento de IFN- $\gamma$ , IL-12 e TNF- $\alpha$ . Já a RSCcPN é caracterizada por um amplo infiltrado leucocitário, além da presença de pseudocistos com acúmulo de albumina e formação de edema. Na RSCcPN, há um padrão misto inflamatório não-Th2/Th2 nas populações da Europa e da América do Norte, mas com forte predomínio Th2, aumento importante de expressão de IL-5, além de outras citocinas, como IL-4, e IL-13 e do fator de transcrição GATA-3, que regula essas citocinas (12,13).

Na RSCcPN, as células epiteliais nasais no processo inflamatório podem produzir IL-1, IL-33, linfopoietina estromal do timo (TSLP) e/ou IL-25. A produção de TSLP e IL-33 leva à ativação e acúmulo de linfócitos Th2, resultando na produção de IL-5 e IL-13. Além disso, o TSLP atua em conjunto com IL-1 e IL-33 para ativar mastócitos a produzir citocinas do tipo 2, sendo a resposta Th2 caracterizada por uma acentuada infiltração de eosinófilos e mastócitos, hiperplasia de cálice e níveis aumentados de ECP, eotaxinas, IgE total, IL-5, IL-4 e IL-13. A IL-4 e IL-13 podem atuar diretamente nas células epiteliais aumentando a produção de muco e mantendo um ciclo de feedback inflamatório positivo. Sabe-se que IL-13 favorece a troca de classe IgE nos linfócitos B, levando a uma produção local elevada de IgE, característica dos pólipos nasais. A IgE é capaz de ativar mastócitos nos pólipos nasais, levando à produção de citocinas tipo 2 e recrutamento de eosinófilos (14).

A IL-5 é uma citocina muito importante na resposta Th2 e na RSCcPN, tendo como função principal estimular a produção, maturação, recrutamento, diferenciação, manutenção e ativação de eosinófilos (15). Além disso, a IL-5 está relacionada a maior risco de desenvolver asma, outras comorbidades e pior prognóstico no pós-operatório (12).

### 1.3 DIAGNÓSTICO DE RSC

Em 2007 foi publicado o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS), sendo introduzida uma definição de RSC para fins epidemiológicos,

caracterizada pela presença de dois ou mais sintomas por mais de 12 semanas, dos quais um deles deveria ser obrigatoriamente um dos dois primeiros: a) obstrução/congestão nasal; b) rinorreia (anterior ou posterior); c) dor/pressão facial; d) redução ou perda de olfato, sem necessidade de exame complementar (endoscopia nasal ou exame de imagem) (16).

Diversos critérios clínicos foram propostos nas últimas décadas para estabelecer o diagnóstico de rinosinusite como combinações de sintomas, temporalidade dos sintomas, coleta de material para cultura, exame físico por rinoscopia anterior ou endoscopia nasal, e utilização de exames radiológicos complementares. Em 1996, a Academia Americana de Otorrinolaringologia promoveu um encontro entre especialistas, denominada “Força-Tarefa sobre Rinosinusite” (*Task Force on Rhinosinusitis*), para definir o diagnóstico da RS e suas classificações, com o intuito de uniformizar o critério diagnóstico a ser utilizado em pesquisas (17). Conforme a associação entre a presença e o tempo de duração de determinados sintomas, a rinosinusite em adultos foi classificada em cinco categorias: aguda, subaguda, crônica, aguda recorrente e exacerbação aguda da RSC. Nesta classificação a RSC foi definida pela presença de dois ou mais sintomas maiores ou pela combinação de um sintoma maior e dois menores, com duração acima de 12 semanas (17,18).

Em 2002, uma nova Força-Tarefa nos Estados Unidos, promovida pela *Sinus and Allergy Health Partnership* (SAHP), envolveu diversos especialistas, que tratam e pesquisam a RSC para aperfeiçoar a sua definição. Houve uma preocupação em estabelecer critérios que poderiam ser utilizados por médicos de qualquer especialidade. Foi mantida a combinação entre sintomas maiores e menores por uma duração maior que 12 semanas e introduzida a exigência de se evidenciar sinais inflamatórios por meio do exame físico ou de imagem. Os sinais evidentes de inflamação crônica no exame físico que poderiam ser visualizadas por meio da rinoscopia anterior seriam: a presença de secreção purulenta, pólipos, edema ou enantema do meato médio durante este período (19).

Em 2007, a Academia Americana de Otorrinolaringologia publicou novas diretrizes sobre rinosinusite, elaboradas com base em evidências científicas, sendo modificados os critérios diagnósticos. A RSC foi definida de acordo com a presença, por um período maior do que 12 semanas, de dois ou mais dos sintomas seguintes: rinorreia purulenta (anterior, posterior ou ambas); obstrução nasal (ou congestão); dor ou pressão facial; e, redução do olfato. Além disso, seria obrigatória a evidência de inflamação nasal pela presença de uma ou mais das alterações, a saber: secreção purulenta ou edema no meato médio ou região etmoidal; pólipos na cavidade nasal ou meato médio (apenas por meio de exame endoscópico nasal); e/ou, exame de imagem que mostrasse a inflamação paranasal, sendo a tomografia computadorizada o exame padrão-ouro (20).

Em 2020, foi publicado o mais recente *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS), a partir do encontro de especialistas e pesquisadores renomados internacionalmente que revisaram a literatura científica e produziram uma extensa publicação sobre RS baseada em evidências, com objetivo de atualizar os conhecimentos sobre diagnóstico, exames subsidiários e tratamentos, e direcionar novas pesquisas. Nesta publicação, a RSC foi definida de acordo com a presença, por mais de 12 semanas, de dois ou mais sintomas, e um deles deveria, obrigatoriamente, ser um dos dois primeiros: a) obstrução (congestão) nasal; b) rinorreia (anterior ou posterior); c) dor/pressão facial; d) redução ou perda do olfato; e foi incluída a necessidade de evidenciar alterações inflamatórias no exame endoscópico nasal e/ou tomografia computadorizada (1).

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos de RSC segundo EPOS 2020.

<b>2 ou mais sintomas:</b> (obrigatório um dos dois primeiros)	Associados a:
1- Obstrução ou congestão nasal*	<b>Sinais endoscópicos:</b> Pólipos nasais e/ou secreção purulenta em meato médio e/ou edema de mucosa
2 - Rinorreia anterior ou posterior*	<b>E/OU</b>
3 - Dor facial em pressão	<b>Alterações tomográficas:</b> alterações em seios paranasais ou no complexo ostiomeatal
4 - Hiposmia / anosmia	

Por fim, em 2021, de forma semelhante ao EPOS 2020, o *International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021* (ICAR 2021) define a rinossinusite crônica como sendo uma inflamação da mucosa do nariz e dos seios paranasais com duração superior a 12 semanas, possuindo critérios subjetivos e objetivos para o diagnóstico. Os critérios subjetivos são a presença de dois ou mais sintomas, sendo eles: obstrução/congestão/bloqueio nasal, rinorreia purulenta anterior ou posterior, dor ou pressão facial, perda ou diminuição do olfato. Nos critérios objetivos estão a presença de alterações inflamatórias identificadas em Endoscopia e/ou Tomografia Computadorizada dos seios paranasais (3).

#### 1.4 ENDÓTIPOS INFLAMATÓRIOS NA RSC

Classicamente, utiliza-se uma categorização dicotomizada da RSC baseada nas apresentações fenotípicas da doença: rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) e rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsPN). Entretanto, com o avanço das

pesquisas em biologia molecular, percebeu-se que existem diferenças imunológicas importantes entre e até mesmo dentro destes fenótipos básicos, não sendo estes mais suficientes para abranger todas as nuances da fisiopatologia da RSC (22).

Em 2016, Tomassen et al. foram os primeiros a realizar um estudo da RSC voltada para a identificação de endótipos inflamatórios, a fim de elaborar uma classificação da doença baseada nas diferenças moleculares, e não apenas no fenótipo, como era feito até então. Inicialmente, os pacientes foram divididos em 10 subtipos de acordo com a prevalência de uma série de biomarcadores (Interferon gama, IL-5, IL-17A, IL-22, TNF alfa, IL-1B, IL-6, IL-8, MPO, ECP, IgE total, IgE específica para superantígenos de *S. aureus*, albumina e TGF-beta). Em seguida, esses subtipos foram correlacionados com características clínicas, principalmente quanto à presença de pólipos nasais e de asma. Resumidamente, os resultados mostram que a presença de IL-5 está relacionada à maior presença de pólipos nasais e asma, de forma diretamente proporcional à sua intensidade (23).

Em 2017, Divekar et al. selecionaram outros marcadores para classificar endotipicamente os pacientes com RSC, utilizando um imunoensaio de citocinas-quimiocinas comercialmente disponível (Kit Multiplex), em amostras de 32 pacientes (26 com RSC e 6 controles). A partir dos resultados obtidos, sugeriu um número mais reduzido de padrões inflamatórios que o anterior e colocou este aspecto como uma vantagem à maior aplicabilidade clínica. Os resultados expuseram três grupos fenotípicos e três grupos de marcadores inflamatórios, acrescentando a correlação clínica entre esses grupos (24). Com base neste estudo, a RSC foi colocada sobre três pilares: RSC sem pólipos nasais e com baixos níveis de asma, associada à resposta inflamatória rica em quimiocinas e fatores de crescimento; RSC com alta prevalência de asmáticos e 100% de pólipos nasais, associada à resposta inflamatória Th2; e RSC com 62% dos casos sem pólipos nasais, associada à resposta mista Th1/Th17 e quimiocinas e fatores de crescimento (24).

Dessa forma, tem-se fundamentação para que os estudos na RSC sejam voltados para a endotipagem tecidual de pacientes e, a partir da associação destes endótipos inflamatórios com a apresentação clínica (como pior função olfatória), possam ser desenvolvidas terapêuticas mais específicas, e, conseqüentemente, mais efetivas. Essas terapêuticas, portanto, não serão orientadas apenas pela configuração fenotípica da RSC, mas principalmente pelo estudo de seus componentes inflamatórios que são a base fisiopatológica da doença.

## 1.5 OLFATO E RSC

O olfato é um dos sentidos mais antigos do ponto de vista evolutivo. Sua importância para os seres humanos inclui principalmente sua função de mecanismo de segurança. Ser capaz de identificar odores de alimentos estragados, fumaça e vazamento de gás, por exemplo, funciona como alerta para livrar os indivíduos de situações de perigo. Além disso, a olfação também possui importante papel na qualidade de vida (26). Devido a grande interligação das vias olfatórias centrais com o Sistema Límbico, o olfato pode desencadear sensações como prazer, dependendo das memórias afetivas relacionadas ao cheiro específico (70).

Estima-se que 50 a 80% dos pacientes com RSC apresentem algum grau de alteração do olfato, qualitativa ou quantitativa (70). Entre as possíveis causas relacionadas com as perdas olfatórias que motivaram os pacientes a procurarem atendimento ambulatorial, a RSC foi a principal etiologia em 31% dos casos. Sendo assim, investigação de disfunção olfatória é um tópico muito importante a ser abordado na avaliação dos pacientes com RSC (30). Entretanto, a alteração do olfato ainda é o sintoma mais negligenciado pela maioria dos médicos na propedêutica dos pacientes com RSC (70). É essencial salientar que o diagnóstico de perda olfatória deve ser feito por um teste validado, e não apenas através de questionários que avaliem a percepção de perda olfatória pelo próprio paciente. Solicitar ao paciente que apenas quantifique subjetivamente sua perda olfatória apresenta baixa confiabilidade e reprodutibilidade, além de que uma alta porcentagem de pacientes desconhecem ou ignoram que apresentam qualquer perda olfatória. Sobretudo, mensurar objetivamente a disosmia permite avaliar de forma mais sensível variações ao longo do tempo (66).

Existem diferentes testes para avaliar se há ou não disfunção no olfato, com destaque para o Teste de Identificação de Olfato da Pensilvânia (UPSIT) e o Teste de Connecticut, que já estão validados no Brasil. O Teste do *Connecticut Chemosensory Clinical Research Center* (CCCRC) avalia tanto o limiar olfatório quanto a capacidade de identificação de odores, e tem como vantagem ser capaz de avaliar as duas cavidades nasais de modo independente (26). Utiliza-se 7 concentrações do álcool n-butílico e um frasco com água destilada para avaliação do limiar, além de serem apresentadas para o paciente 8 substâncias distintas para identificação (café, canela, talco de bebê, naftalina, paçoca, chocolate, sabonete neutro e mentol). O escore varia de zero a sete para cada parte do teste e para cada cavidade nasal. Realiza-se, por fim, a somatória de ambos os testes de cada lado, e após dividir por 2, tem-se o resultado final de cada lado (70).

Para este estudo utilizou-se o UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*), em sua versão mais atual é de 2015. É um teste amplamente utilizado

para avaliação de função olfatória e é considerado como teste padrão-ouro para diagnóstico de disfunção olfatória (25). Foi desenvolvido com o objetivo de ajudar otorrinolaringologistas a diagnosticar problemas de disfunção olfatória de forma prática e eficaz (26). Esse teste consiste em 4 cartelas de 10 odores, com um odor por página. Os odorantes estão presentes em cristais microencapsulados de 10 a 50 micrômetros localizados em faixas marrons na parte inferior de cada página. Na realização do teste, o examinador orienta o sujeito a liberar o odor raspando a tira com uma ponta de lápis de maneira padronizada. Após isso, o paciente responde a uma questão de múltipla escolha para descrever com o que o odor se assemelha, escolhendo um nome em um conjunto de quatro descritores de odor localizados logo acima da faixa marrom. O número de odores corretamente identificados serve como resultado do teste. Portanto, a pontuação total vai de 0 a 40, sabendo que quanto maior a pontuação, melhor o olfato. A partir da pontuação obtida, a qual vai de 0 a 40, pode-se classificar a função olfatória do indivíduo em normosmia, microsmia (leve, moderada e severa) e anosmia e provável simulador, sendo que a classificação pode mudar entre os gêneros (25).

O Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) fornece diagnóstico olfativo comparando as pontuações de um paciente com a pontuação normal das tabelas normativas, ajustadas por sexo e idade. São necessárias essas comparações porque as mulheres tendem a pontuar melhor que os homens, além do mais, a função olfatória diminui com a idade. Portanto, a pontuação bruta é então comparada com as normas de padronização correspondentes à idade e ao sexo fornecidas pelo fabricante do teste (27,28).

**Tabela 1.** Classificação da pontuação masculina no UPSIT.

<b>Classificação</b>	<b>Total de pontos no UPSIT</b>
Normosmia	34 a 40 pontos
Hiposmia leve	30 a 33 pontos
Hiposmia moderada	26 a 29 pontos
Hiposmia severa	19 a 25 pontos
Anosmia	6 a 18 pontos
Provável simulador	0 a 5 pontos

**Tabela 2.** Classificação da pontuação feminina no UPSIT.

<b>Classificação</b>	<b>Total de pontos no UPSIT</b>
Normosmia	35 a 40 pontos
Hiposmia leve	31 a 34 pontos
Hiposmia moderada	26 a 30 pontos

Hiposmia severa	19 a 25 pontos
Anosmia	6 a 18 pontos
Provável simulador	0 a 5 pontos

O UPSIT foi traduzido para muitos idiomas, inclusive para o português. Na tradução para a língua portuguesa, algumas modificações foram necessárias em virtude de fatores culturais e socioeconômicos. Por exemplo, o cheiro de cerveja de raiz, bebida comum nos EUA, foi substituído pelo cheiro de pneu de borracha no Brasil. Além disso, a resposta correta para o Item 22, "pipoca", foi substituída por "borracha" porque, para a maioria dos indivíduos brasileiros, o odor de pipoca cheirava mais à borracha do que à pipoca. O UPSIT em português adaptado mais recentemente resultou em pontuações mais próximas das normas norte-americanas. Para a versão atual (de 2015), a pontuação média do teste foi de 35, diferentemente da versão anterior cuja pontuação foi em média de 32 (29,25). Ademais, estudos mostram que o UPSIT pode ser um instrumento no auxílio do diagnóstico de doenças neurológicas como doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esquizofrenia. Grupos com essas enfermidades podem mostrar UPSIT anormal, com redução na pontuação do teste (30,31).

#### 1.6 QUESTIONÁRIO SOBRE QUALIDADE DE VIDA (SNOT-22)

O Teste do Resultado Sinonasal de 22 itens (SNOT-22) é um questionário específico utilizado para analisar a qualidade de vida em doenças nasossinusais, sendo o mais adequado de acordo com critérios de confiabilidade, validade capacidade de resposta e facilidade de uso. Ele avalia sintomas nasais, paranasais, psicológicos e aqueles associados ao sono. O SNOT-22 tem como objetivo principal avaliar o tratamento da rinossinusite, avaliando também o pré-operatório e o pós-operatório de cirurgia endoscópica nasossinusal. Possui 22 perguntas sobre sintomas nasossinusais e aspectos gerais da condição do indivíduo, classificados de zero a cinco; zero significa que não há problemas e cinco significa o pior problema possível. A soma total da pontuação do teste indica o impacto da doença na qualidade de vida do indivíduo. É considerado o questionário mais adequado para avaliar a qualidade de vida de pacientes com rinossinusite crônica (32,33,34).

O SNOT-22 é uma modificação de um questionário pré-existente, o SNOT-20, sendo este uma modificação do questionário RSOM31 (*Rhino-Sinusitis Outcome Measure*) de 31 perguntas. Foram retiradas 11 perguntas do RSOM-31 pelo fato de serem consideradas redundantes e de pouca importância, formando o SNOT-20. Para a criação do SNOT-22, foi retirada a classificação de relevância presente no SNOT-20, na qual os pacientes indicavam os 5 itens que são mais importantes para eles e que esperam melhorar

com o tratamento. Também, foram incluídas duas questões (obstrução nasal e redução do olfato e do paladar). As duas novas questões são importantes tendo em vista que a obstrução nasal é o sintoma que mais força o paciente a procurar atendimento otorrinolaringológico, e a hiposmia é um sintoma que não melhora frequentemente após a cirurgia endoscópica nasossinusal. O impacto de cada tratamento é medido pela diferença nas pontuações pré e pós-tratamento (34,33). Para que fosse utilizado no Brasil, o SNOT-22 foi traduzido para o português. Essa tradução complexa envolveu características linguísticas e culturais brasileiras, já que o significado da qualidade de vida e as formas pelas quais os problemas de saúde são expressos variam entre diferentes culturas. Por esta razão, foi necessário traduzir e adaptar culturalmente o SNOT-22 para o cenário brasileiro. Foi mostrado que a versão brasileira do SNOT-22 é eficiente para medir doenças nasossinusais e alterações após tratamento cirúrgico endoscópico nasossinusal. O escore médio de indivíduos saudáveis é de 11,42 pontos. Além disso, a versão brasileira decretou que variações de até 14 pontos podem não ser interpretadas como melhora ou piora pelo paciente, valor próximo ao SNOT-22 original em inglês, com variações de 9 pontos (34). O questionário SNOT-22 pode ser encontrado no Apêndice 1.

#### 1.7 ESCORES LUND-KENNEDY E LUND- MACKAY

Existem várias classificações disponíveis para avaliação dos pacientes com RSC quando se trata de achados de endoscopia nasal e tomografia computadorizada. Os estadiamentos mais difundidos e comumente utilizados são o Escore Lund-Kennedy para características de endoscopia nasal e o Escore Lund-Mackay para os achados de tomografia computadorizada de seios paranasais (69).

##### Escore Lund-Kennedy

A fim de classificar os achados da endoscopia nasal em pacientes com RSC, foram desenvolvidos vários métodos de estadiamento conhecidos na área da rinologia. Lund e Kennedy, em 1997, desenvolveram o sistema mais utilizado até os dias atuais. O sistema de pontuação de endoscopia de Lund-Kennedy classifica estados patológicos visuais dentro do nariz e seios paranasais, incluindo pólipos, secreção e edema. Este sistema de pontuação é mais relevante para RSC com pólipos nasais, para avaliação pré e pós-cirurgia endoscópica nasossinusal (67). Com o passar dos anos, várias modificações ocorreram nesta classificação, tendo como resultado final um escore atualmente utilizado com uma alta confiabilidade. Ressalta-se que a pontuação modificada de Lund-Kennedy se correlaciona bem com o SNOT-22. Os sistemas de classificação endoscópica são muito úteis no cenário

de pesquisa pré e pós-cirurgia endoscópica nasossinusal, mas também podem ser utilizados para monitorar pacientes não cirúrgicos ao longo do tempo (67,68).

**Quadro 2.** Escore Lund-Kennedy.

<b>Características Endoscópicas</b>	<b>Direito</b>	<b>Esquerdo</b>
Pólipo (0, 1, 2)		
Edema (0, 1, 2)		
Secreção (0, 1, 2)		
<b>Total</b>		
Pólipos: 0- ausente; 1- restrito ao meato médio; 2- estende-se para cavidade nasal.		
Edema: 0- ausente; 1- leve/moderado; 2- degeneração polipoide.		
Secreção: 0- ausente; 1- hialina; 2- espessa ou mucopurulenta.		

#### Escore Lund-Mackay

Desde a década de 1980, a tomografia computadorizada é utilizada como exame de escolha para a avaliação rotineira da RSC. As vantagens da TC devem-se à sua alta sensibilidade para as alterações inflamatórias dos seios paranasais e à demonstração da anatomia óssea, inclusive das estreitas vias de drenagem do complexo ostiomeatal. Com isso, ao mesmo tempo em que é capaz de excluir outras afecções que simulam o quadro de RSC, a TC pode identificar fatores estruturais obstrutivos, que contribuem para a persistência do quadro clínico (68).

Além disso, a TC passou a ser essencial para a programação cirúrgica dos pacientes a serem submetidos a cirurgia endoscópica nasossinusal, demonstrando a anatomia e suas variações e a distribuição da doença. A fim de construir instrumentos de medida que traduzissem a quantidade de opacificação nasossinusal em números ou em graus pela TC foram desenvolvidos os escores. Ao quantificar objetivamente a opacificação sinusal, os escores facilitaram a correlação da TC com parâmetros clínicos e endoscópicos, ajudando na seleção dos pacientes que mais se beneficiariam das cirurgias (69).

A Academia Americana de Otorrinolaringologia e de Cirurgia de Cabeça e Pescoço realizou, em 1997, uma análise comparativa entre oito dos escores mais conhecidos, recomendou o uso do sistema desenvolvido por Lund e Mackay. Ele consiste em conferir de 0 a 2 pontos para cada seio paranasal (maxilar, frontal, esfenoidal, etmoidal anterior e etmoidal posterior) e para o complexo ostiomeatal, ou seja, seis sítios de cada lado. Zero significa seio normal, um significa opacificação parcial e dois, opacificação total. O resultado é a soma final dos pontos de cada sítio dos dois lados e varia de zero a 24 (68).

**Quadro 3.** Escore Lund-Mackay.

<b>SEIO PARANASAL</b>	<b>Direito</b>	<b>Esquerdo</b>
Maxilar (0, 1, 2)		
Etmoide Anterior (0, 1, 2)		
Etmoide Posterior (0, 1, 2)		
Esfenoide(0, 1, 2)		
Frontal (0, 1, 2)		
Complexo Ostiomeatal (0, 2)		
<b>Total</b>		

## 1.8 TRATAMENTO DA RSC

### 1.8.1 Tratamento Medicamentoso

Atualmente, tem-se o conhecimento de que a rinosinusite crônica (RSC) é um processo inflamatório multifatorial, não se tratando apenas de uma infecção bacteriana persistente. No entanto, os antibióticos, na prática, continuam sendo amplamente utilizados no dia a dia dos pacientes em virtude da falta de alternativas. Porém, é sabido que bactérias dos gêneros *Staphylococcus* e a *Pseudomonas* são mais frequentemente encontradas entre pacientes com quadros recidivantes, principalmente pós-operatórios, por isso há a crença que esses patógenos estão envolvidos na fisiopatogenia da RSC. Desse modo, ainda há a recomendação para o uso, por longos períodos, de macrolídeos, por exemplo, na ausência de elevação da IgE sérica (12).

#### Antibióticos sistêmicos

De modo geral, o uso de antibióticos sistêmicos ainda não obteve resultados satisfatórios em pacientes com rinosinusite crônica. Um estudo observacional feito com 125 pacientes não demonstrou evidências da eficácia desses medicamentos. Achados considerados típicos, como a endoscopia e a tomografia computadorizada, foram inespecíficos e não se relacionaram com a indicação dessas drogas (35). Outro estudo com antimicrobianos (ciprofloxacino, amoxicilina/ácido clavulânico e cotrimoxazol) por curto período de tempo (21 a 30 dias), em pacientes com pólipos nasais, não encontrou resultados positivos estatisticamente significantes (36).

Para o ICAR 2021, não existe recomendação para uso de antibiótico oral (tanto por mais de 3 semanas quanto por menos de 3 semanas) para pacientes com RSCsPN. Para pacientes com RSCcPN existe contraindicação para o uso de antibióticos orais (não-macrolídeos) por menos que 3 semanas e não existe recomendação para uso por mais que 3 semanas. Tanto para o grupo RSCcPN quanto RSCsPN o uso de macrolídeos via oral é uma opção de tratamento com nível B de evidência. Antibióticos via endovenosa são contraindicados em ambos grupos com nível C de evidência (3).

O grupo diretor do EPOS 2020 mostra-se incerto quanto ao resultado do uso de antibióticos a longo prazo, em virtude dos riscos potencialmente aumentados de eventos cardiovasculares para alguns macrolídeos e da baixa qualidade das evidências. Mais estudos com populações maiores são necessários e estão em andamento. Seu nível de evidência é 1b (1).

#### Antibióticos tópicos

São os antibióticos que fazem parte do tratamento para pacientes com doenças crônicas das vias aéreas inferiores. As preocupações de seu uso derivam do desconhecido grau de absorção sistêmica e da possível indução de resistência na microbiota. Escassos estudos mostram melhorias na qualidade de vida de pacientes com RSC tratados com antibióticos tópicos na forma de nebulização com partículas pequenas. Alguns estudos mostram que os resultados do tratamento com antibiótico tópico não diferem da lavagem nasal com solução salina. Em conclusão, não existem evidências, em número e qualidade necessários, para a recomendação do uso de antibiótico tópico tanto para a RSCcPN quanto para a RSCsPN. Por isso, o grupo de direção do EPOS 2020 é incerto sobre o uso dessa medicação devido à qualidade muito baixa dos dados, sendo o nível de evidência 1b (1). O ICAR 2021 apresenta uma recomendação contra o uso de antibióticos tópicos tanto no grupo RSCcPN quanto RSCsPN (3).

#### Corticosteroides

O uso de drogas com efeitos anti-inflamatórios, principalmente os corticosteroides, é consenso no tratamento de uma doença multifatorial como a RSC. Nesse grupo de medicamentos existem as opções de uso tópico intranasal, sistêmico oral e injetável. São indicados para controle sintomático contínuo, preparo cirúrgico e manutenção pós-operatória.

##### a. Corticosteroide tópico

Revisões sistemáticas mostraram que o uso de corticosteroides tópicos é eficaz na melhora dos sintomas da RSC, na redução do tamanho dos pólipos e na taxa de

recorrência pós-cirúrgica (37). Além disso, observou-se que pacientes submetidos à cirurgia nasossinusal prévia responderam melhor a esse tratamento, possivelmente pelo fato da cirurgia auxiliar na distribuição do medicamento na mucosa nasossinusal (37,38). Pacientes sem pólipos nasais apresentaram melhoras nos sintomas, mas não em outros desfechos, como escores endoscópicos e aspecto radiológico (39).

No geral, existem evidências de alta qualidade de que o uso prolongado de corticosteroides nasais é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com RSC, possuindo nível de evidência 1a. Eles melhoram os sintomas nasais e a qualidade de vida, embora o efeito no SNOT-22 seja menor que a diferença clinicamente importante mínima. Os efeitos nas melhoras dos sintomas, no entanto, são maiores para a RSCcPN do que para RSCsPN. Os corticosteroides nasais são bem tolerados com a maioria dos eventos adversos relatados sendo de gravidade leve a moderada. Assim, o grupo diretor do EPOS 2020 recomenda o uso de corticosteroides nasais em pacientes com RSC, já que seu nível de evidência é 1a (1). A colocação de implantes sinusais com corticosteroide no etmoide de pacientes com pólipos nasais recorrentes após cirurgia sinusal reduz significativamente a necessidade de cirurgia e reduz a pontuação do pólipo nasal. Com base na qualidade moderada a alta das evidências, o grupo dirigente considerou o uso de implantes de seio eluente de corticosteroides no etmoide como uma opção (1).

Para o grupo RSCsPN, o ICAR 2021 recomenda com nível de evidência A o corticosteroide tópico por irrigação nasal para pacientes em pós-operatório de cirurgia nasossinusal, e considera uma opção de tratamento para os demais pacientes. Para o grupo RSCcPN, existe forte recomendação para o uso de corticosteroide tipo spray, irrigação e nebulização, sendo uma opção de tratamento no uso com exalador, implante etmoidal ou spray em dose dobrada (3).

#### b. Corticosteroide sistêmico

A terapia com os corticosteroides sistêmicos é sugerida para os casos de RSC com exacerbação, visando diminuir o impacto da doença sobre a vida do paciente. Nessas situações, recomenda-se utilizar a menor dose eficaz pelo menor tempo possível para minimizar os efeitos colaterais. O grupo diretor do EPOS 2020 considerou que 1-2 ciclos de corticosteroides sistêmicos por ano podem ser uma adição útil ao tratamento com corticosteroides nasais em pacientes com doença parcial ou não controlada. Um ciclo curto de corticosteroide sistêmico no pós-operatório não parece ter efeito na qualidade de vida. No entanto, corticosteroides sistêmicos podem ter efeitos colaterais significativos (1). Já o ICAR 2021 recomenda fortemente o uso de corticosteroide via oral a curto prazo para pacientes com RSCcPN e indica como uma opção de tratamento para pacientes com RSCsPN (3).

### Antileucotrienos

Os antileucotrienos são utilizados para o tratamento de asma e de rinite alérgica, com eficácia comprovada, nível A de evidência e recomendação para essas doenças (40). No entanto, ensaios clínicos randomizados duplo-cegos relacionados à RSC não capazes de confirmar os benefícios da terapia com antileucotrienos (41,42).

Com base na qualidade muito baixa das evidências disponíveis, o grupo diretor do EPOS 2020 não tem certeza sobre o uso potencial de montelucaste na RSC e não recomenda seu uso, exceto em situações nas quais os pacientes não toleram corticosteroides nasais. Além disso, a qualidade de evidência de antileucotrienos ao se comparar com o corticosteroide nasal é baixa (1). Além disso, o ICAR 2021 considera os antileucotrienos como uma opção de tratamento para pacientes com RSCsPN com rinite alérgica e afirma que podem ser uma opção em pacientes com RSCcPN que não toleram o uso de corticosteroides tópicos, mas não recomendam o uso de antileucotrienos para pacientes com RSCsPN sem rinite alérgica (3).

### Descongestionantes

Não há evidências suficientes de que adição de descongestionante nasal aos corticosteroides tópicos melhora a sintomatologia na RSC, sendo o nível de evidência 1b. O grupo diretor do EPOS 2020 sugere, em geral, não usar descongestionantes nasais na RSC, exceto em situações de grande obstrução nasal. Nesse caso, pode ser considerada a adição temporária de um descongestionante nasal ao tratamento com corticosteroide nasal (1).

### Irrigação nasal com solução salina

Há um grande número de ensaios avaliando a eficácia da irrigação nasal. A irrigação nasal com solução salina isotônica ou lactato de Ringer mostrou eficácia em pacientes com RSC. Não há dados suficientes para mostrar que um grande volume é mais eficaz que um spray nasal. O grupo diretor do EPOS 2020 recomenda o uso de irrigação com solução salina nasal com solução salina isotônica ou lactato de Ringer com ou sem a adição de xilitol, hialuronato de sódio e/ou xiloglucano e é contra o uso de xampu para bebê e soluções salinas hipertônicas devido a efeitos colaterais. O nível de evidência da irrigação salina foi considerado 1a (1).

O ICAR 2021 recomenda a realização de lavagem nasal com solução salina tanto na modalidade spray quanto irrigação para o grupo RSCsPN, mas para o grupo RSCcPN não existe recomendação de lavagem nasal em nenhuma das duas formas (3).

### Antifúngicos

Os tratamentos antifúngicos locais e sistêmicos não possuem efeito positivo na qualidade de vida, sintomas e sinais de doença em pacientes com SRC. O grupo de direção tanto do ICAR 2021 quanto do EPOS 2020 desaconselha o uso de antifúngicos na RSC, pois não apresentaram evidências de eficácia (1,3).

## 1.8.2 Tratamento Cirúrgico

### Pré-operatório

As condutas empregadas no período pré-operatório da cirurgia da RSC não são uniformes e têm poucas publicações baseadas em evidências. Combinações de antibióticos, esteroides, lavagens nasais e descongestionantes nasais são muito usadas no manejo pré-operatório. No entanto, a utilização de antibióticos para prevenir infecções pós-operatórias pode favorecer o desenvolvimento de bactérias resistentes. Ademais, o uso de antibióticos no pré-operatório não possui alto nível de evidência (12).

Embora existam controvérsias, em pacientes com RSCsPN com secreção purulenta pode ser utilizada amoxicilina com clavulanato 875 mg, de 12/12 horas, ou cefuroxima 500 mg de 12/12 horas, por 7-10 dias no pré-operatório e manter 7-21 dias no pós-operatório. Em alguns casos, podem ser prescritos fluorquinolonas ou macrolídeos segundo o documento Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites (43).

O uso de mometasona (corticosteroide tópico) no pré-operatório pode melhorar a visão endoscópica, reduzir o sangramento e diminuir o tempo de operação em pacientes com RSCcPN e RSCsPN submetidos à cirurgia endoscópica dos seios paranasais (44).

De acordo com o documento Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites, nos pacientes com RSCcPN, é sugerida a utilização de corticosteroides orais por três a cinco dias, com manutenção no pós-operatório, de acordo com a extensão da doença. A irrigação da mucosa nasal com soluções fisiológicas (isotônicas) e hipertônicas, com e sem conservantes, é uma medida clássica e segura no tratamento da RSC e bastante útil na mobilização das secreções e hidratação da mucosa nos períodos pré e pós-operatório (43).

Antes da realização da cirurgia, pacientes que utilizam anti-inflamatórios não hormonais, anticoagulantes, vitamina E e ginkgo biloba devem interromper o uso de sete a dez dias antes da cirurgia, por aumentarem o tempo de coagulação, favorecendo os sangramentos. Os indivíduos asmáticos ou com outras comorbidades devem estar compensados no pré-operatório, podendo manter os sprays broncodilatadores até o dia da cirurgia e os que utilizam corticoides cronicamente podem receber no pré-operatório de imediato 100 mg de hidrocortisona endovenosa (12).

### Técnicas cirúrgicas

A técnica mais amplamente utilizada para o tratamento cirúrgico da RSC é a cirurgia endoscópica nasossinusal. Ela visa melhora de ventilação dos seios paranasais e, com isso, da função mucociliar, preservando a mucosa tanto quanto possível. Essas melhoras são feitas por meio da remoção judiciosa de tecidos inflamados e osso para desobstruir e ampliar os óstios naturais de drenagem (45). A técnica também consiste na tentativa de maior penetração dos medicamentos tópicos no pós-operatório. Por isso, maiores aberturas dos seios paranasais são necessárias (46). A cirurgia pode ser conduzida de muitas maneiras. Grande parte dos cirurgiões segue a dissecação anteroposterior, por lamelas: primeiro, o processo uncinado; depois, a bula etmoidal; e, na sequência, a lamela basal e a esfenotomia (45). Outros utilizam a técnica centrípeta que prioriza os limites externos da dissecação, ou seja, a lâmina papirácea lateralmente, a concha média medialmente e a base do crânio posteriormente (47).

Durante esse procedimento cirúrgico, é indispensável que os óstios de drenagem acessórios sejam incluídos nas dissecações cirúrgicas para evitar recirculação de muco e perpetuação e mesmo piora do quadro crônico. Alguns estudos, por meio de revisão de literatura, demonstraram taxas de sucesso bastante elevadas com a cirurgia endoscópica nasossinusal, com uma melhora significativa de obstrução nasal (48). Entretanto, recentes avaliações mostram que, diante de um alto grau de inflamação de mucosa, os desfechos cirúrgicos são piores (49).

O surgimento de microdebridadores possibilitou um grande avanço nas cirurgias endonasais. Eles retiram estruturas com segurança e rapidez, mantêm o campo limpo em virtude da aspiração constante de sangue e secreções, é um auxiliar importante nos casos de acometimento extenso por pólipos (12). Para cirurgias extensas e casos de reoperação, o uso do neuronavegador traz aumento significativo na segurança do procedimento (50).

A sinusoplastia com balões é um procedimento que consiste na inserção de um cateter com balão de diferentes tamanhos pelo espaço de transição dos seios paranasais. Depois de estar certamente no óstio de drenagem (transiluminação ou imagem), o catéter é acionado para alargar os óstios, sem ressecção de tecidos. Logo, procedimento é viável para os seios maxilar, frontal e esfenoidal, não sendo útil para o etmoide. O procedimento é relativamente simples de ser realizado e é, teoricamente, interessante em função do menor trauma às estruturas intranasais sem doença e aos riscos de reações cicatriciais (51,12)

Segundo o EPOS 2020, a cirurgia endoscópica nasossinusal poderia ser recomendada quando o escore de Lund-Mackay (baseado em tomografia) fosse  $\geq 1$  e houvesse: um tratamento de pelo menos oito semanas de duração de um corticosteroide intranasal tópico mais um ciclo curto de corticosteroide sistêmico (RSCcPN); ou um ciclo curto de antibióticos sistêmicos de amplo espectro ou uso prolongado de antibiótico anti-

inflamatório sistêmico em baixa dose (RSCsPN), com uma pontuação SNOT-22 total pós-tratamento  $\geq 20$ . É importante enfatizar que a RSC é uma doença crônica e a cirurgia endoscópica é uma etapa do manejo que visa principalmente criar melhores condições para o tratamento local. Após a cirurgia, o tratamento médico adequado contínuo é obrigatório (1).

### 1.8.3 Imunobiológicos: A Revolução no Tratamento da RSCcPN?

O tratamento sistêmico no pós-operatório, antes das descobertas moleculares sobre perfis inflamatórios na RSC, era baseado no uso de corticosteroides e antibióticos. No pós-operatório, os corticosteroides sistêmicos podem ser utilizados em doses curtas, entre 7 e 14 dias, ou em períodos maiores, utilizando-se doses decrescentes, visando minimizar a inflamação durante o período de cicatrização e prevenir complicações relacionadas com o edema de mucosa e crostas, principalmente nos casos de RSCcPN (57). Por outro lado, os antibióticos podem ser usados no pós-operatório com o intuito de prevenir a infecção da secreção retida nos seios paranasais imediatamente após a cirurgia, de acordo com a cultura de bactéria encontrada. Se não for possível fazer o antibiograma, deve-se empregar antibióticos contra os patógenos mais comuns (58).

Recentemente, as vias da resposta inflamatória Th2 foram investigados em pacientes com RSCcPN e a utilização de medicamentos imunomoduladores, que atuam em passos específicos da cascata inflamatória, foi testada por meio de estudos randomizados, duplo-cegos, para melhorar o desfecho da doença. Dessa forma, os imunobiológicos representam a grande promessa de tratamento em RSC.

Atualmente, no Brasil, os imunobiológicos estão indicados para pacientes com pólipos bilaterais, submetidos à cirurgia nasossinusal ou que não são aptos para a cirurgia e que apresentam três ou mais das seguintes características: evidência de doença do tipo 2 (eosinófilos nos tecidos  $\geq 10$ /CGA ou eosinófilos séricos  $\geq 250$  células/mcL ou IgE sérico total  $\geq 100$ UI/mL), necessidade de pelo menos dois ciclos de corticosteroides sistêmicos ou uso contínuo de corticosteroides sistêmicos ( $\geq 2$  ciclos por ano ou longo prazo  $> 3$  meses), qualidade de vida significativamente prejudicada (SNOT-22  $\geq 40$ ), hiposmia grave ou anosmia, diagnóstico de asma grave não controlada que necessite de corticosteroides tópicos regulares (1,66).

#### Anticorpos anti-IgE

O omalizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IgE que liga o receptor Fc de alta afinidade da IgE a uma variedade de células inflamatórias no sangue e no líquido intersticial, bloqueando a cascata inflamatória mediada por IgE e reduzindo significativamente as

concentrações séricas livres de IgE. Ele também tem um efeito secundário, o qual resulta na regulação negativa de o receptor Fc nos basófilos, mastócitos e células dendríticas, levando à redução da liberação de mediadores, além da IgE livre. O efeito do omalizumabe pode levar até 16 semanas para entrar em vigor completamente e levar alguns meses para desaparecer após a descontinuação do medicamento. Tal fato é clinicamente benéfico em pacientes com RSCcPN e asma, devido à alta incidência de eosinófilos, proteína catiônica, IgE local e enterotoxina IgE de *Staphylococcus aureus* no tecido do pólipos nasal. O omalizumabe foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento de asma moderada a grave em pacientes com 12 anos ou mais, cujos sintomas não são controlados pelos corticosteroides inalatórios, e atualmente é liberado pela Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) para uso em RSCcPN como tratamento complementar aos corticosteroides intranasais, em pacientes adultos acima de 18 anos. É contraindicado em pacientes que apresentam reação anafilática em resposta ao tratamento. O medicamento é administrado por injeção subcutânea a cada 2 a 4 semanas, sendo o nível de dosagem e a frequência são determinados pelo nível sérico total de IgE e pelo peso corporal. Efeitos colaterais mais comuns foram infecções do trato respiratório superior, sinusite, reação no local da injeção, dor de cabeça e faringite (62).

Por fim, a terapia anti-IgE tem sido proposta como uma terapia promissora para RSC. No geral, foi visto que tal terapia pode resultar em escores mais baixos em sintomas como congestão nasal, rinorreia anterior, perda do olfato, chiado e dispneia, e uma redução significativa do escore de Lund-Kennedy no exame endoscópico e escore de Lund-Mackay na imagem radiológica.

#### Anticorpos Anti- IL-5

É sabido que as células Th2 ativadas sintetizam e liberam citocinas, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13, envolvidas no aumento da produção local de IgE. A IL-5 é um elemento-chave na quimiotaxia, diferenciação, ativação e sobrevivência de eosinófilos. Evitar que a IL-5 se ligue à subunidade alfa do receptor de IL-5 (IL-5Ra) na superfície dos eosinófilos é uma estratégia terapêutica promissora, uma vez que a IL-5 demonstrou ser proeminente em 80% dos pólipos nasais em certas populações. Além disso, esses agentes também exibem um efeito secundário através da eliminação de eosinófilos na circulação e no tecido, melhorando ainda mais o benefício terapêutico (62).

O reslizumabe é um anticorpo monoclonal que se liga à IL-5, impedindo-a de fazer ligação ao IL5-R alfa. O FDA aprovou seu uso em março de 2016 para tratamento da asma eosinofílica grave em pacientes com 18 anos ou mais. A administração é feita por infusão intravenosa durante 30 minutos e o regime posológico é de 3 mg/kg uma vez a cada 4 semanas. Os efeitos colaterais mais comuns são dor orofaríngea, aumento da creatina

fosfoquinase no sangue e mialgias. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, Gevaert avaliou os efeitos de uma injeção única de 1 mg/kg de reslizumabe em 8 pacientes com pólipos nasais. A medicação foi considerada segura e bem tolerada; com 5 dos 8 pacientes, no total, mostrando melhora no escore total de pólipos endoscópicos nasais por até 12 semanas. Além disso, metade dos pacientes do estudo que receberam uma infusão de 3 mg/kg experimentou uma redução dos pólipos nasais por 4 semanas (62).

O mepolizumabe possui o mesmo mecanismo de ação que o reslizumabe. Foi aprovado pela FDA em 2015 para tratamento de asma eosinofílica grave refratária a corticosteroides tópicos em pacientes com 12 anos ou mais. É administrada uma dose padrão de 100mg de injeções subcutâneas mensais, independentemente do peso. O efeito colateral mais comum em ensaios clínicos foi dor de cabeça, seguida de reação no local da injeção, dor nas costas e fadiga. Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e conduzido por Bachert et al., pacientes com pólipos nasais recorrentes que necessitavam de cirurgia receberam 750mg de mepolizumabe ou placebo a cada 4 semanas em um total de 6 doses, além de corticosteroides tópicos diários. O desfecho primário procurou saber se os pacientes ainda necessitariam de cirurgia no final do período de 25 semanas. Foi constatado que um número estatisticamente significativo de pacientes no grupo mepolizumabe não necessitou de cirurgia em comparação com o grupo placebo. O mepolizumabe foi seguro e bem tolerado. É importante ressaltar que não houve eosinofilia reativa, o que foi observado com o reslizumabe (63).

O benralizumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL-5 que se liga à cadeia alfa do receptor de IL-5, iniciando uma depleção rápida e direta de eosinófilos através do aprimoramento da via citotóxica mediada por células dependente de anticorpos, com a ajuda do natural killer. Um efeito secundário desse medicamento é a morte de eosinófilos dentro de 24 horas. O benralizumabe foi aprovado em novembro de 2017 para tratamento de asma eosinofílica grave em pacientes com idade igual ou superior a 12 anos. São administrados 30mg por injeção subcutânea uma vez a cada 4 semanas nas 3 primeiras doses e, posteriormente, a cada 8 semanas. Os efeitos colaterais incluem dor de cabeça, faringite e reações no local da injeção (62).

No grupo de medicamentos anti-IL-5, há apenas um grande estudo em RSC com mepolizumabe, suficientemente potente, que mostrou uma redução significativa na necessidade de cirurgia dos pacientes e uma melhora nos sintomas. O grupo diretor do EPOS 2020 recomenda o uso de mepolizumabe em pacientes com RSCcPN que preenchem os critérios para o tratamento com anticorpos monoclonais. O nível de evidência dos medicamentos anti-IL-5 é 1b (1).

### Anticorpos Anti-IL-4 e Anti-IL-13

O dupilumabe é um anticorpo monoclonal anti-IL-4 que, ao se ligar especificamente à subunidade alfa do receptor de IL-4, bloqueia a sinalização de IL-4 e IL-13, modulando uma matriz de liberação e atividade de citocina/quimiocina, função celular e síntese de IgE. A biodisponibilidade do dupilumabe é de aproximadamente 64% após a administração subcutânea (64).

Essas duas citocinas desempenham um papel proeminente na via Th2 e na patogênese da formação do pólipio nasal. A IL-13 tem múltiplos efeitos na asma e pode ter um papel semelhante envolvendo a indução de quimiocinas na RSC. O dupilumabe foi aprovado em 2017 para tratar adultos com dermatite atópica moderada a grave. O dupilumabe é administrado por injeção subcutânea com uma dose inicial de 600mg, seguida de 300mg a cada duas semanas. Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo foi realizado em pacientes com RSCcPN, com ou sem asma concomitante refratária, refratários a corticosteroides intranasais. Os pacientes do grupo experimental receberam uma dose de carga de dupilumabe subcutâneo, seguida de dose semanal. O tratamento com dupilumabe foi associado a melhorias significativas nos desfechos clínicos, endoscópicos, radiográficos e farmacodinâmicos e melhora na qualidade de vida. Foi o único anticorpo monoclonal que demonstrou melhorar significativamente a olfação, com medição do UPSIT (Teste de Identificação de Cheiro da Universidade da Pensilvânia). O dupilumabe foi seguro e bem tolerado (62).

Na avaliação de todos os estudos com dupilumabe, o medicamento parece induzir conjuntivite em estudos em pacientes com dermatite atópica, mas não em estudos com asma e RSCcPN. O grupo diretor do EPOS recomenda o uso de dupilumabe em pacientes com RSCcPN que preenchem os critérios supracitados para o tratamento com anticorpos monoclonais (1,62). O dupilumabe reduziu o uso de corticosteroides e a proporção de pacientes que necessitaram de cirurgia nasossinusal, além de melhorar os sintomas e qualidade de vida, refletida por uma melhoria significativa nas pontuações do SNOT-22 (65).

Até 2019 os anticorpos monoclonais só podiam ser prescritos em pacientes com asma concomitante grave. A aceitação do dupilumabe para o tratamento de RSCcPN pela *Food and Drug Administration* dos EUA (FDA) e Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em 2019 alterou as opções de tratamento no tipo Th2 da RSC. O grupo de direção do EPOS 2020 concluiu que esses medicamentos são indicados para pacientes que se encaixam nos critérios para indicação de imunobiológicos citados anteriormente (1).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a associação do perfil de resposta inflamatória de pacientes com rinossinusite crônica com função olfatória e qualidade de vida.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Estimar a frequência dos endótipos inflamatórios de uma amostra de pacientes com rinossinusite crônica da região de Londrina (Paraná).

Analisar a prevalência de asma, pólipos nasais, tabagismo e intolerância a anti-inflamatórios não esteroidais, em cada um dos grupos de endótipos.

Fornecer dados para a discussão sobre as novas terapias para cada um dos subtipos endotípicos.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 POPULAÇÃO

Este é um estudo transversal observacional realizado em um hospital terciário estadual em Londrina (Paraná), de março de 2020 a dezembro de 2021. Foram elencados 73 pacientes com 14 anos ou mais, com rinossinusite crônica primária difusa (com ou sem pólipos nasais), diagnosticados clinicamente e por endoscopia nasal e tomografia computadorizada, seguindo os critérios estabelecidos pelo EPOS 2020 (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*).

#### 3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O critério de inclusão de pacientes no estudo foi ter o diagnóstico confirmado de rinossinusite crônica, conforme definido pelo EPOS 2020.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para definir os critérios de exclusão, foram considerados medicamentos e comorbidades que podem alterar a resposta inflamatória ou influenciar no diagnóstico de RSC primária. Os critérios estabelecidos foram: ter feito uso de corticoesteroides (sistêmicos ou tópicos nasais) ou antimicrobianos nos 30 dias que antecediam a inclusão no estudo; ter utilizado antileucotrienos nos 15 dias precedentes à inclusão; relatar história de exacerbação aguda de rinossinusite ou infecção de vias aéreas nos 30 dias precedendo a inclusão; ter pólipos nasais unilaterais confirmado por endoscopia nasal. Além disso, ter diagnóstico com base em história prévia e critérios clínicos de doença autoimune, fibrose cística, imunodeficiência ou discinesia ciliar foram critérios para exclusão do estudo. Por fim, ter sido diagnosticado com COVID-19 com base em critérios clínicos ou laboratoriais antes da inclusão também foi motivo para exclusão.

#### 3.4 DIAGNÓSTICO DE RSC

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a uma investigação diagnóstica criteriosa e padronizada, baseada nos critérios estabelecidos pelo EPOS 2020, para o diagnóstico de RSC em adultos, conforme mostra o quadro a seguir. Vale ressaltar que todos os sujeitos realizaram Endoscopia Nasal e Tomografia Computadorizada de Seios Paranasais durante investigação.

**Quadro 1.** Critérios diagnósticos de RSC segundo o EPOS 2020.

<b>2 ou mais sintomas:</b> (obrigatório um dos dois primeiros)	Associados a:
1- Obstrução ou congestão nasal*	<b>Sinais endoscópicos:</b> Pólipos nasais e/ou secreção purulenta em meato médio e/ou edema de mucosa
2 - Rinorreia anterior ou posterior*	<b>E/OU</b>
3 - Dor facial em pressão	<b>Alterações tomográficas:</b> alterações em seios paranasais ou no complexo ostiomeatal
4 - Hiposmia / anosmia	

### 3.5 CLASSIFICAÇÃO DOS GRUPOS EM TH2 E NÃO-TH2

Foi realizada a classificação dos indivíduos em dois grupos, baseada na presença ou não de critérios diagnósticos de inflamação tipo Th2. Utilizou-se dos critérios publicados na Diretriz para o uso dos Imunobiológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal, divulgada pela ABORL em 2021.

Os sujeitos deveriam possuir pelo menos um dos seguintes critérios laboratoriais sugestivos de RSC com inflamação Th2 para serem classificados no grupo Th2: Eosinofilia tecidual  $\geq 10$  células/campo de grande aumento; Eosinofilia sérica  $\geq 250$  células/mcL; IgE sérico total  $\geq 100$  UI/mL.

Todos os 73 pacientes foram submetidos à dosagem de eosinofilia sérica e IgE total sérico, e a eosinofilia tecidual foi dosada em 18 pacientes, corroborando com os achados dos valores séricos.

**Quadro 4.** Critérios laboratoriais para diagnóstico de inflamação tipo 2.

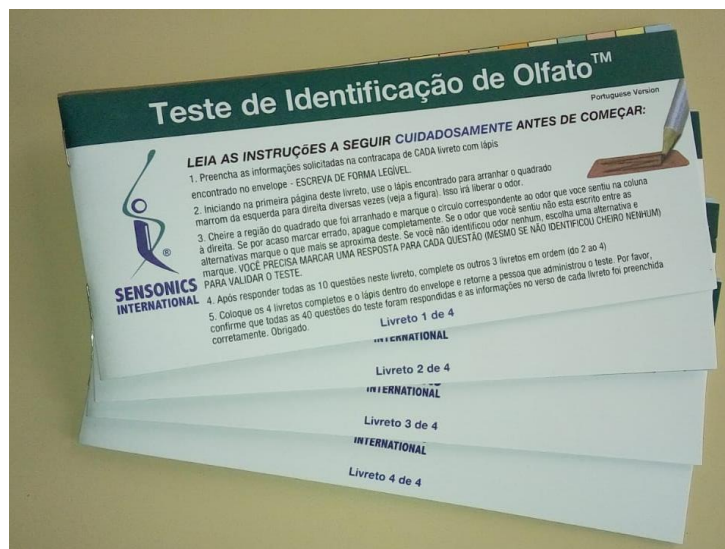
<b>Pelo menos um dos seguintes:</b>
1- Eosinofilia sérica $\geq 250$ céls/mcL
2 - IgE sérico total $\geq 100$ UI/mL
3 - Eosinofilia tecidual $\geq 10$ céls/CGA

### 3.6 TESTE DE FUNÇÃO OLFATÓRIA E QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Todos os pacientes incluídos no estudo realizaram o UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) e SNOT-22 (*Sinonasal Outcome Test-22*) para documentação da função olfatória e qualidade de vida, respectivamente.

O UPSIT é um teste composto de quatro cartelas contendo dez páginas em cada uma, com um odor diferente por página, em que o paciente precisa identificar o odor liberado ao realizar a raspagem de uma pequena área em cada página. Ao sentir o odor, o paciente escolhe a resposta correta entre quatro opções diferentes. Dessa forma, a pontuação pode variar entre zero até 40 acertos, sendo considerada neste estudo uma variável numérica discreta.

**Figura 1.** UPSIT: instrumento para avaliação do olfato.



O SNOT-22 consiste em um questionário com 22 perguntas gerais sobre qualidade de vida, abrangendo queixas nasais e paranasais, psicológicas e de sono. Em cada uma das perguntas, a resposta pode variar de zero a cinco, sendo zero nenhum problema e cinco o pior problema possível. Assim, a pontuação pode variar de zero a 110, também considerada uma variável numérica discreta neste estudo.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se um cálculo amostral para comparação entre duas médias de grupos independentes. Considerando que serão analisados dois grupos, independentes, uma diferença clinicamente significativa no UPSIT de 3 pontos, um desvio-padrão de 5 pontos,

um alfa de 0,05 e um beta de 50%, torna-se necessário o recrutamento de pelo menos 16 pacientes em cada um dos grupos de análise do estudo.

Após a dosagem de IgE total e eosinofilia sérica de todos os pacientes, os sujeitos foram analisados e divididos em dois grupos de acordo com o padrão inflamatório predominante, conforme os critérios já mencionados. Os pacientes dos grupos Th2 e não-Th2 tiveram suas pontuações de UPSIT e SNOT-22 submetidos ao teste de normalidade e comparados pelo teste t para dados não pareados.

Os dados obtidos em endoscopia nasal e tomografia computadorizada, realizadas para auxiliar no diagnóstico de RSC, possibilitou a realização dos Escores Lund-Kennedy e Lund-Mackay em todos os pacientes. Os pacientes dos grupos Th2 e não-Th2 tiveram suas pontuações de escores Lund-Kennedy e Lund-Mackay submetidos ao teste de normalidade e comparados pelo teste t para dados não pareados.

Além disso, todos os pacientes foram questionados sobre história pessoal de tabagismo e história clínica ou diagnóstico prévio de asma e intolerância medicamentosa (AINES). Essas informações foram tabuladas e os dados foram analisados através do teste qui-quadrado para avaliar a relação dessas variáveis com cada um dos dois grupos de endótipos inflamatórios. Todos os dados do estudo foram inseridos no programa Excel (Microsoft) e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa STATA 16.0. O p-valor adotado nesse estudo foi de 0,05 para efeito de comparação.

### 3.8 PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo teve início em março de 2020, com a seleção de pacientes com RSC nos ambulatórios de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná (HURNP). Entre junho de 2020 e novembro de 2021 foram coletadas amostras de sangue, realizado o teste UPSIT e respondido o questionário SNOT22, além da coleta de informações pertinentes em prontuário (intolerância medicamentosa, asma e tabagismo). Os dados foram tabulados e submetidos à análise estatística em dezembro de 2021.

### 3.9 ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes maiores de idade foram orientados e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os pacientes menores 18 anos foram orientados e assinaram o Termo de Assentimento; seus responsáveis assinaram o Termo de Consentimento para responsáveis legais. Além disso, para a realização desse estudo, foi obtida aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da

Universidade Estadual de Londrina (UEL), comprovada pelo Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 31203920.3.0000.5231.

#### 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Artigo que será submetido ao *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*

### **Função olfatória e qualidade de vida nos endótipos inflamatórios da rinosinusite crônica**

**Nájla Nonis Zucoloto<sup>1\*</sup>; Felipe Aguiar<sup>2</sup>; Marco Aurélio Fornazieri<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> MD. Departamento de Clínica Cirúrgica; Universidade Estadual de Londrina. ORCID: 0000-0003-2771-6300

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Cirúrgica; Universidade Estadual de Londrina. ORCID:0000-0002-3048-5235

<sup>3</sup> MD, PhD. Departamento de Clínica Cirúrgica; Universidade Estadual de Londrina. ORCID: 0000-0001-5213-2337

\*Autor para correspondência:

Nájla Nonis Zucoloto

Endereço: Rua Benjamin Constant, 1851, Londrina - Paraná; CEP: 86020-320

E-mail: najla.zucoloto@gmail.com

Telefone: +55 (43) 99614-4774

Conflito de Interesse: Nenhum.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A rinossinusite crônica é uma afecção comum que causa queda na qualidade de vida e perda olfatória. Segundo novos guidelines, o enfoque da classificação não está mais nos fenótipos, mas na endotipagem tecidual e na análise do padrão inflamatório. Como cada um desses novos grupos interfere na qualidade de vida e na olfação ainda é desconhecido.

**OBJETIVOS:** Avaliar a associação do perfil de resposta inflamatória de pacientes com rinossinusite crônica com função olfatória e qualidade de vida.

**MÉTODO:** Estudo transversal conduzido na Universidade Estadual de Londrina, incluindo 73 pacientes com rinossinusite crônica. Os pacientes foram classificados em padrão endotípico Th2 e não-Th2 com base em níveis de IgE e eosinofilia. Além disso, todos os sujeitos realizaram o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) e responderam ao Sino Nasal Outcome Test (SNOT-22).

**RESULTADOS:** A média da idade dos participantes foi de 45,5 anos ( $\pm 16,2$ ), a maioria deles com pólipos nasais (75,3%); vinte e cinco eram asmáticos (34,2%) e 9 eram tabagistas (12,3%). O grupo Th2 demonstrou menor pontuação do UPSIT (20 vs 29,5  $p < 0,001$ ), assim como maior pontuação no questionário SNOT-22 ( $p = 0,02$ ). Foi observada maior prevalência de asma no grupo Th2 ( $p = 0,03$ ), mas não foi observada diferença para intolerância a anti-inflamatórios ( $p = 0,26$ ) e tabagismo ( $p = 0,08$ ) entre os grupos.

**CONCLUSÃO:** O estudo mostrou pior função olfatória e menor qualidade de vida em pacientes com rinossinusite crônica com padrão inflamatório Th2. Este trabalho reforça a evidência de que mais estudos sobre terapias específicas contra resposta inflamatória tipo Th2 devem ser encorajadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Sinusite; Olfato; Qualidade de vida; Inflamação.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Chronic rhinosinusitis is a common condition that causes loss of quality of life and olfactory deficit. New guidelines are focusing classification no more on phenotypes but tissue endotyping and inflammatory pattern analysis. How each of these new groups interferes with quality of life and olfaction is still unknown.

**OBJECTIVES:** To relate the inflammatory profile of patients with chronic rhinosinusitis with olfactory function and quality of life.

**METHODS:** A cross-sectional study was conducted at a tertiary hospital, including 73 patients with chronic rhinosinusitis. Based on total IgE and eosinophilia levels, patients were classified in Th2 and non-Th2 endotypes dominances. In addition, all subjects performed the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT) and answered the Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22).

**RESULTS:** The mean age of participants was 45.5 years ( $\pm$  16.2), most of them with nasal polyps (75.3%); twenty-five had asthma (34.3%), and 9 were smokers (12.3%). The Th2 group presented a lower score on UPSIT (20 vs 29.5  $p < 0.001$ ), as well as a higher score on the SNOT-22 questionnaire ( $p = 0.02$ ). There was a higher prevalence of asthma in the Th2 group ( $p = 0.03$ ). However, there was no difference for anti-inflammatory intolerance ( $p = 0.26$ ) and smoking ( $p = 0.08$ ) among groups.

**CONCLUSION:** This study has demonstrated worse olfaction and lower quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with Th2 inflammation profile. It increases the evidence that more medications against type Th2 inflammatory response must be encouraged.

**KEYWORDS:** Sinusitis; Olfaction; Quality of life; Inflammation

## INTRODUÇÃO

A Rinossinusite Crônica (RSC) é uma doença inflamatória da mucosa do nariz e dos seios paranasais, com duração superior a 12 semanas (1). É definida por um conjunto de sintomas e sinais clínicos - obstrução nasal, rinorreia anterior ou posterior, dor ou pressão facial, redução ou perda do olfato - e o diagnóstico deve ser confirmado por endoscopia nasal e/ou por tomografia computadorizada (1). É uma doença crônica, com exacerbações agudas, que traz um impacto médico e social significativamente negativo. Classicamente, utiliza-se uma categorização dicotomizada da RSC baseada nas apresentações fenotípicas da doença: rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) e rinossinusite crônica sem pólipos nasais (RSCsPN). Entretanto, com o avanço das pesquisas em biologia molecular, existem cada vez mais evidências de que as diferenças imunológicas e inflamatórias são importantes entre e até mesmo dentro destes fenótipos básicos (2).

Em 2016, Tomassen et al. foram os primeiros a realizar um estudo da RSC voltado para a identificação de endótipos inflamatórios, a fim de elaborar uma classificação da doença baseada nas diferenças moleculares, e não apenas no fenótipo, como era feito até então. Inicialmente, os pacientes foram divididos em 10 subtipos de acordo com a prevalência de uma série de biomarcadores (IFN-gama, IL-5, IL-17A, IL-22, TNF-alfa, IL-1B, IL-6, IL-8, MPO, ECP, IgE total, IgE específica para superantígenos de *S. aureus*, albumina e TGF-beta 1). Em seguida, esses subtipos foram correlacionados com características clínicas, principalmente quanto à presença de pólipos nasais e de asma. Em suma, os resultados mostram que a presença de IL-5 está relacionada à maior presença de pólipos nasais e asma, de forma diretamente proporcional à sua intensidade (3).

Em 2017, Divekar et al. selecionaram outros marcadores para classificar endotipicamente os pacientes com RSC, utilizando um imunoensaio de citocinas-quimiocinas, em amostras de 32 pacientes (26 com RSC e 6 controles). A partir dos resultados obtidos,

sugeriu um número mais reduzido de padrões inflamatórios que o anterior e colocou este aspecto como uma vantagem à maior aplicabilidade clínica. Os resultados expuseram três grupos fenotípicos e três grupos de marcadores inflamatórios, acrescentando a correlação clínica entre esses grupos. Com base neste estudo, a RSC foi colocada sobre três pilares: RSC sem pólipos nasais e com baixos níveis de asma, associada à resposta inflamatória rica em quimiocinas e fatores de crescimento; RSC com alta prevalência de asmáticos e 100% de pólipos nasais, associada à resposta inflamatória Th2; e RSC com 62% dos casos sem pólipos nasais, associada à resposta mista Th1/Th17 e quimiocinas e fatores de crescimento (4).

Dessa forma, a partir dos estudos recentes sobre biologia molecular, tem-se fundamentação para que os estudos atuais na RSC sejam voltados para a endotipagem tecidual de pacientes e, a partir da associação dos perfis inflamatórios com a apresentação clínica (como pior função olfatória), possam ser desenvolvidas terapêuticas mais específicas, e, conseqüentemente, mais efetivas. Essas terapêuticas, portanto, não serão orientadas apenas pela configuração fenotípica da RSC, mas principalmente pelo estudo de seus componentes inflamatórios que são a base fisiopatológica da doença. Com base nisso, o objetivo deste estudo é determinar o padrão endotípico inflamatório de uma amostra de pacientes com RSC e correlacioná-lo os com função olfatória e severidade clínica da doença.

## **MÉTODOS**

Este é um estudo transversal observacional realizado em um hospital terciário estadual em Londrina/PR, de março de 2020 a dezembro de 2021.

### **População**

Foram elencados 73 pacientes com 14 anos ou mais, com rinossinusite crônica primária (com ou sem pólipos nasais), diagnosticados clinicamente e por endoscopia nasal e tomografia computadorizada, seguindo os critérios estabelecidos pelo EPOS 2020 (*European*

*Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*). Realizou-se um cálculo amostral para comparação entre duas médias de grupos independentes. Considerando que serão analisados 2 grupos, independentes, uma diferença clinicamente significativa no UPSIT de 3 pontos, um desvio-padrão de 5 pontos, um alfa de 0,05 e um beta de 50%, torna-se necessário o recrutamento de pelo menos 16 pacientes em cada um dos grupos de análise do estudo.

Os critérios de exclusão foram: ter feito uso de corticoesteroides (sistêmicos ou tópicos nasais) ou antimicrobianos nos 30 dias que antecediam à inclusão no estudo; ter usado antileucotrienos nos 15 dias precedentes à inclusão; ter apresentado exacerbação aguda de rinosinusite ou infecção de vias aéreas nos 30 dias precedendo a coleta de material; possuir doença autoimune, fibrose cística, imunodeficiência, discinesia ciliar e pólipos unilaterais. Para definir os critérios de exclusão, foram considerados medicamentos e comorbidades que podem alterar a resposta inflamatória ou influenciar no diagnóstico de RSC primária.

Todos os pacientes foram orientados e submetidos a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Para a realização desse estudo, foi obtida aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) envolvendo seres humanos da Universidade Estadual de Londrina (UEL), comprovada pelo Certificado de Apresentação de Apreciação Ética número 31203920.3.0000.5231.

### **Instrumentos para coleta de dados**

Para análise da função olfatória, os pacientes fizeram o Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT). O teste consiste na identificação de 40 odores diferentes pelo paciente e, a partir da pontuação obtida (número de acertos), pode-se classificar a função olfatória em normosmia, hiposmia (leve, moderada e severa) e anosmia. Dessa forma, a função olfatória foi obtida como uma variável quantitativa discreta (pontuação de 0 a 40) (5). A avaliação da qualidade de vida foi realizada através da aplicação do SNOT-22, questionário composto por 22 perguntas (com pontuação de 0 a 5 para cada questão), as

quais abordam perguntas específicas de doença nasossinusal com questões de saúde geral, sendo também analisada como uma variável quantitativa discreta (pontuação de 0 a 110) (6). Por fim, os indivíduos também foram interrogados durante a consulta quanto a dados demográficos (profissão e local de residência), informações sobre estilo de vida (tabagismo e ingestão de bebidas alcoólicas) e história patológica pregressa (asma, atopia e intolerância a anti-inflamatórios não esteroidais).

### **Classificação dos grupos e Análise Estatística**

Os pacientes foram classificados em dois grupos com base no tipo de resposta inflamatório apresentado: Th2 e não-Th2. Todos os pacientes foram submetidos a dosagem de IgE total sérico e eosinofilia sérica, e 18 pacientes que realizaram cirurgia endoscópica nasal passaram pela dosagem de eosinofilia tecidual de amostra coletada durante o procedimento. Foram utilizados os critérios publicados no EPOS-2020 para a identificação do padrão Th2: eosinofilia tecidual  $\geq 10$  céls/campo de grande aumento e/ou eosinofilia sérica  $\geq 250$  céls/mcL e/ou IgE sérico total  $\geq 100$  UI/mL.

Os pacientes de ambos os grupos tiveram suas pontuações de UPSIT e SNOT-22 submetidos ao teste de normalidade e comparados pelo teste t para dados não pareados. Os dados obtidos durante a consulta médica, como informações sobre tabagismo, presença de asma, intolerância a anti-inflamatórios não esteroidais e atopia, foram tabulados e analisados através do teste qui-quadrado para avaliar a associação dessas variáveis em cada um dos dois grupos. Todos os dados do estudo foram inseridos no programa Excel (Microsoft) e as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa STATA 16.0. O p-valor adotado nesse estudo foi de 0,05 para efeito de comparação.

## RESULTADOS

A população obtida neste estudo foi de 73 pacientes com diagnóstico de rinossinusite crônica, sendo composta por 32 homens (43,8%), e 41 mulheres (56,2%). A variável “idade” mostrou uma distribuição normal, por meio do teste estatístico Shapiro-Wilk ( $p=0,39$ ), com uma média de 45,5 anos e um desvio padrão de 16,2( $\pm$ ) anos. Houve grande variabilidade de idade (sendo que o paciente mais novo tinha 14 anos, e o mais velho, 77 anos).

A maioria dos indivíduos apresentou pólipos nasais. Foram 55 pacientes com pólipos nasais (75,3%) e 18 pacientes sem (24,7%). Além disso, houve um predomínio de indivíduos sem asma sobre os indivíduos asmáticos. Do total de pacientes, quarenta e oito (65,7%) não possuíam asma e 25 (34,3%) eram asmáticos. Os tabagistas representaram apenas 9 (12,3%) pacientes e os não tabagistas 64 (87,7%) pacientes do total. Por fim, 22 (30,1%) pacientes possuíam intolerância aos anti-inflamatórios, e 51 (69,9%) não possuíam tal característica.

Os indivíduos foram divididos em dois grupos de acordo com a resposta inflamatória (Th2 e não-Th2) com base nos critérios estabelecidos pelo EPOS 2020 (1) e pelas Diretrizes para uso de imunobiológicos na RSCcPN (66). O grupo Th2 foi composto por 57 (78,1%) indivíduos e o grupo não-Th2 por 16 (21,9%) indivíduos. Dentro do grupo Th2, cinquenta e três (92,9%) dos pacientes possuíam pólipos nasais, vinte e três (40,3%) eram asmáticos, dezenove (33,3%) apresentavam intolerância a AINES e 9 (15,7%) apresentavam a associação das 3 características (DREA – Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina / Tríade de Samter / Síndrome de Widal). Por outro lado, no grupo não-Th2, dois (12,5%) pacientes possuíam pólipos nasais, dois (12,5%) eram asmáticos, e 3 (18,7%) apresentavam intolerância medicamentosa.

Foi aplicado o teste de normalidade Shapiro-Wilk para análise da distribuição de dados do UPSIT e do SNOT-22. O UPSIT apresentou uma distribuição não-normal ( $p=0,015$ ) e o SNOT-22 apresentou uma distribuição normal ( $p=0,25$ ). Os padrões inflamatórios (Th2 e

não-Th2) dos pacientes foram relacionados com as variáveis UPSIT, SNOT-22, asma, intolerância a AINES e tabagismo. A análise do UPSIT foi feita através do teste estatístico Mann-Whitney e houve diferença estatística ao se comparar o perfil inflamatório (Th2 ou não-Th2) do paciente com o UPSIT ( $p < 0,001$ ). A mediana da pontuação no UPSIT dos pacientes do grupo Th2 foi de 20,0 e do grupo não-Th2 foi de 29,5.

O teste t de Student foi utilizado para comparação com o SNOT-22 e também foi observada diferença estatística ( $p = 0,027$ ), sendo que os pacientes do grupo Th2 apresentaram uma pontuação média de 53,8 ( $\pm 25,2$ ) e do grupo não-Th2 uma média de 38,8 ( $\pm 16,1$ ).

A análise das variáveis asma, intolerância a AINES e tabagismo foram feitas pelo teste qui-quadrado. Foi observada diferença estatística na comparação dos grupos endotípicos com a presença de pólipos nasais ( $p < 0,001$ ) e com a asma ( $p = 0,03$ ), mas não foi observada diferença para intolerância a AINES ( $p = 0,08$ ) e tabagismo ( $p = 0,26$ ). Além disso, houve diferença entre os endótipos para a pontuação do Lund-Kennedy ( $p < 0,001$ ) e Lund-Mackay ( $p < 0,001$ ). A mediana da pontuação do Lund-Kennedy para o grupo Th2 foi de 10 e para o Não-Th2 foi de 6. Já a média da pontuação do Lund-Mackay foi de 16,8 ( $\pm 4,1$ ) para o grupo Th2 e de 9,34 ( $\pm 4,5$ ) para o grupo Não-Th2.

## DISCUSSÃO

Apesar da literatura apresentar, nos últimos anos, variados estudos sobre a classificação endotípica da rinosinusite crônica, ainda não existem dados publicados no Brasil voltados para essa análise. Esse estudo, portanto, faz uma análise inédita da RSC em uma amostra regional, trazendo dados novos sobre a prevalência de cada um dos padrões endotípicos, além de associá-los com a função olfatória, registrada por um teste validado no Brasil.

Estudos recentes têm demonstrado que a melhor resposta terapêutica de pacientes com RSC depende tanto das características fenotípicas como da presença de biomarcadores inflamatórios (endótipos) na mucosa nasossinusal. De acordo com Divekar et. al. (4), pacientes com inflamação do tipo 2 têm melhor resposta ao uso de corticoesteróides, enquanto pacientes com inflamação não-tipo 2 podem se beneficiar do uso de macrolídeos em longo prazo. Além disso, com o desenvolvimento de novas drogas, como os imunobiológicos, pode-se estabelecer alvos específicos da cascata inflamatória (IgE, IL-5, IL-4, IL-13), aumentando a eficácia do tratamento, como demonstra o estudo de Bachert et. al. (12). Todas essas peculiaridades da inflamação da RSC em cada paciente devem ser pesquisadas a fim de que a terapêutica possa se tornar mais objetiva e efetiva.

A amostra deste estudo foi composta por pacientes do serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná (UEL), obtida por conveniência, de acordo com a demanda do atendimento ambulatorial e hospitalar do serviço.

Encontrou-se uma prevalência de 75,3% de pacientes com pólipos nasais. Uma possível justificativa para este dado é o fato de que o serviço em que o estudo foi realizado é o mais especializado em cirurgia endoscópica nasal da região norte do Paraná e conseqüentemente, para onde são encaminhados os casos de acometimento extenso por pólipos nasais (que necessitam de cirurgias mais complexas), e muitos dos pacientes com RSC sem pólipos acabam sendo manejados em serviços secundários. De acordo com os conhecimentos mais atuais sobre endótipos na RSC, publicados pelo EPOS 2020 (1) e pelo ICAR 2021 (13), sabe-se que a maioria dos casos com pólipos nasais apresentam perfil inflamatório Th2; identificou-se também a esperada prevalência de 78,1% de pacientes com este perfil inflamatório caracteristicamente eosinofílico na população, com diferença estatística ( $p < 0,001$ ).

Entretanto, para reforçar a necessidade da classificação da rinossinusite crônica ir muito além da divisão fenotípica, observou-se que 7,1% dos pacientes com pólipos nasais pertencem ao grupo com resposta inflamatória não-tipo 2 e, portanto, não se beneficiam do tratamento focado no combate à eosinofilia ou do uso de imunobiológicos, por exemplo.

A presença tanto de asma com início na idade adulta, quanto de intolerância a AINES, faz parte dos critérios clínicos divulgados pelas Diretrizes para o uso de imunobiológicos na RSCcPN (14), publicadas pela ABORL-CCF em 2021, para o diagnóstico de inflamação tipo 2. Observou-se que 92% dos pacientes com asma incluídos no estudo apresentaram padrão inflamatório tipo Th2, apresentando diferença estatística em relação ao grupo não-Th2 ( $p=0,03$ ), em concordância com a literatura atual. Porém, apesar da maioria dos pacientes com intolerância a AINES (86,4%) pertencerem ao grupo Th2, não foi encontrada diferença significativa entre os grupos ( $p=0,26$ ). Como houve diferença na prevalência desses indivíduos entre os grupos, evidencia-se uma tendência a intolerância aos AINES em pacientes com resposta inflamatória Th2. A associação dessas duas características com a inflamação Th2 pode ser explicada pela resposta inflamatória sistêmica no trato respiratório, tanto em mucosa nasossinusal quanto no aparelho pulmonar, desencadeada pela intensa cascata de interleucinas, eosinófilos e IgE.

Entre os principais efeitos dos imunobiológicos nos pacientes com padrão inflamatório tipo Th2 está seu efeito sobre a olfação. Através de testes validados de avaliação do olfato, como o UPSIT, estudos têm observado melhora significativa em indivíduos com anosmia, para hiposmia leve ou até normosmia, após o tratamento com imunobiológicos. Dessa forma, a anosmia é um importante critério determinado pelos principais protocolos para a indicação do tratamento da RSCcPN com imunobiológicos (14).

Em concordância com os resultados já apresentados por Tomassen et. al. e Divekar et. al., encontrou-se na população estudada uma evidência de pior função olfatória (UPSIT

Th2: 20; UPSIT não-Th2: 29,5;  $p < 0,001$ ) e menor nível de qualidade de vida (SNOT-22 Th2: 53,8; SNOT-22 não-Th2: 58,8;  $p = 0,02$ ) da RSC em pacientes que apresentam o endótipo predominantemente Th2. Esses resultados comprovam a maior agressividade em relação a olfato e a qualidade de vida do perfil Th2 quando comparado aos perfis não-Th2, mostrando ainda a necessidade de ter como alvo do tratamento o bloqueio dos mediadores inflamatórios desse padrão.

### **CONCLUSÃO**

O presente estudo mostrou pior função olfatória e menor qualidade de vida em pacientes com rinossinusite crônica com padrão inflamatório Th2. Verificou-se também a frequência de 78,1% de pacientes com padrão inflamatório Th2 e 21,9% com resposta não-Th2, mostrando maior prevalência de indivíduos com perfil tipo 2 numa amostra da população da região de Londrina. Além disso, encontrou-se uma prevalência de 92,9% de pólipos nasais, quarenta por cento de indivíduos com asma, trinta e três por cento de pacientes com intolerância a AINES e 8,7% de indivíduos tabagistas no grupo de pacientes com padrão de resposta inflamatória Th2.

Com esses dados reforçamos a evidência de que mais estudos sobre terapias específicas contra resposta inflamatória tipo Th2, como os imunobiológicos, devem ser encorajadas. A análise endotípica da população com rinossinusite crônica demonstra ser cada vez mais essencial e tende a se tornar rotina na atuação de rinologistas, abrindo caminho para mais estudos e maior experiência clínica.

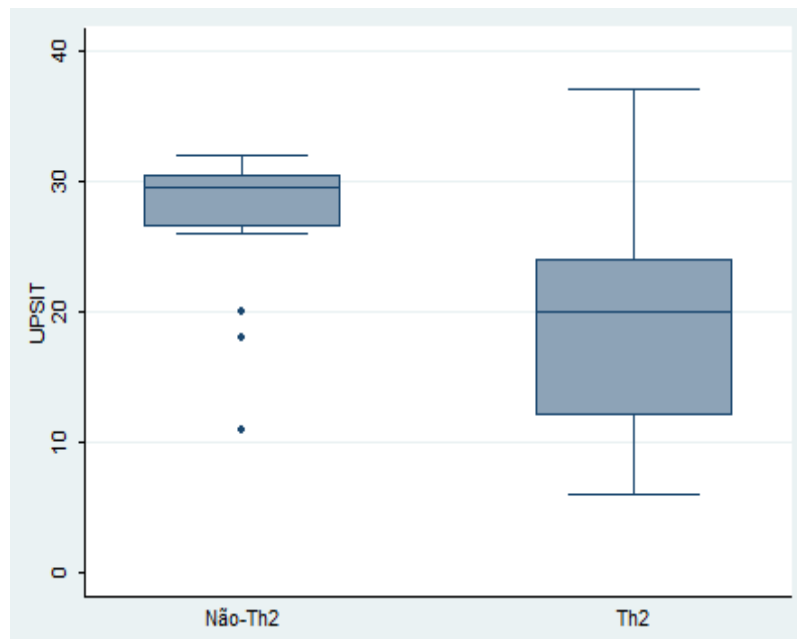
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 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, Feb) (Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
- 2 Akdis CA, Bachert C, Cingi C, Dykewicz MS, Hellings PW, 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. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. 2013; 131: 1479-1490.
- 3 Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell L, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137: 1449-1456.
- 4 Divekar R, Rank M, Squillace D, Kita H, Lal D. Unsupervised network mapping of commercially available immunoassay yields three distinct chronic rhinosinusitis endotypes. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2017; 7:373–379.
- 5 Fornazieri, M. A., Doty, R. L., dos Santos, C. A., Pinna, F. de R., Bezerra, T. F. P., & Voegels, R. L. (2013). A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*, 68(1), 65–68. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(01\)OA10](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(01)OA10)
- 6 Marambaia, Pablo Pinillos, et al. "Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire." *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 79 (2013): 54-58.
- 7 Kato, A. (2015). Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology International*, 64(2), 121-130.
- 8 Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M, Lou H, et al. Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(5):1344–53.

- 9 Stevens, W. W., Peters, A. T., Tan, B. K., Klingler, A. I., Poposki, J. A., Hulse, K. E., Grammer, L. C., Welch, K. C., Smith, S. S., Conley, D. B., Kern, R. C., Schleimer, R. P., & Kato, A. (2019). Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 7(8), 2812-2820.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009>
- 10 Lavin, J., Min, J.-Y., Lidder, A.K., Huang, J.H., Kato, A., Lam, K., Meen, E., Chmiel, J.S., Norton, J., Suh, L., Mahdavinia, M., Hulse, K.E., Conley, D.B., Chandra, R.K., Shintani-Smith, S., Kern, R.C., Schleimer, R.P. and Tan, B.K. (2017), Superior turbinate eosinophilia correlates with olfactory deficit in chronic rhinosinusitis patients. *The Laryngoscope*, 127: 2210-2218. <https://doi.org/10.1002/lary.26555>
- 11 Thompson, CF, Price, CPE, Huang, JH, et al. A pilot study of symptom profiles from a polyp vs an eosinophilic-based classification of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6: 500– 507.
12. Bachert, C; Sousa, AR; Lund, VJ; Scadding, GK; Gevaert, P; Nasser, S; Durham, SR; Cornet, ME; Kariyawasam, HH; Gilbert, J; Austin, D; Maxwell, AC; Marshall, RP; Fokkens, WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *Journal Allergy and Clinical Immunology*. (2017 Oct). 140(4):1024-1031.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687232.
13. Orlandi, RR; Kingdom, TT; Hwang, PJ. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinology*. 2021.
14. Diretriz para o uso dos Imunobiológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN). Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Academia Brasileira de Rinologia. (2021).

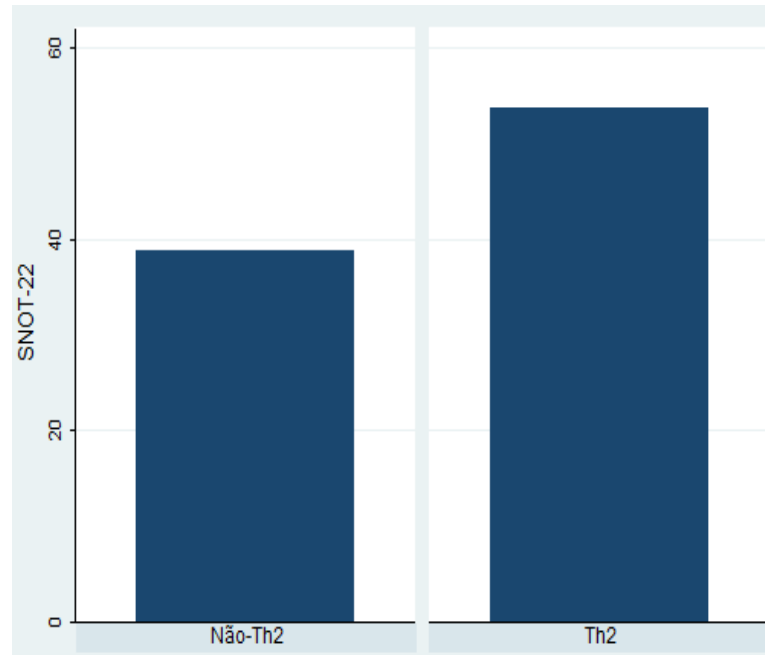
**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes.

	<b>Total (n = 73)</b>
<b>Pólipos Nasais</b>	
sim	55 (75,3)
não	18 (24,7)
<b>Asma</b>	
Sim	25 (34,3)
Não	48 (65,7)
<b>Intolerância a AINES</b>	
Sim	22 (30,1)
Não	51 (69,9)
<b>Tabagismo</b>	
Sim	9 (12,3)
Não	64 (87,7)
<b>Sexo</b>	
Feminino	41 (56,2)
Masculino	32 (43,8)
<b>Idade (média)</b>	
	45,5 ± 16,2

**Figura 1.** Gráfico de comparação do UPSIT entre os grupos.

\*UPSIT: University of Pennsylvania Smell Identification Test.

**Figura 2.** Gráfico de comparação do SNOT-22 entre os grupos.



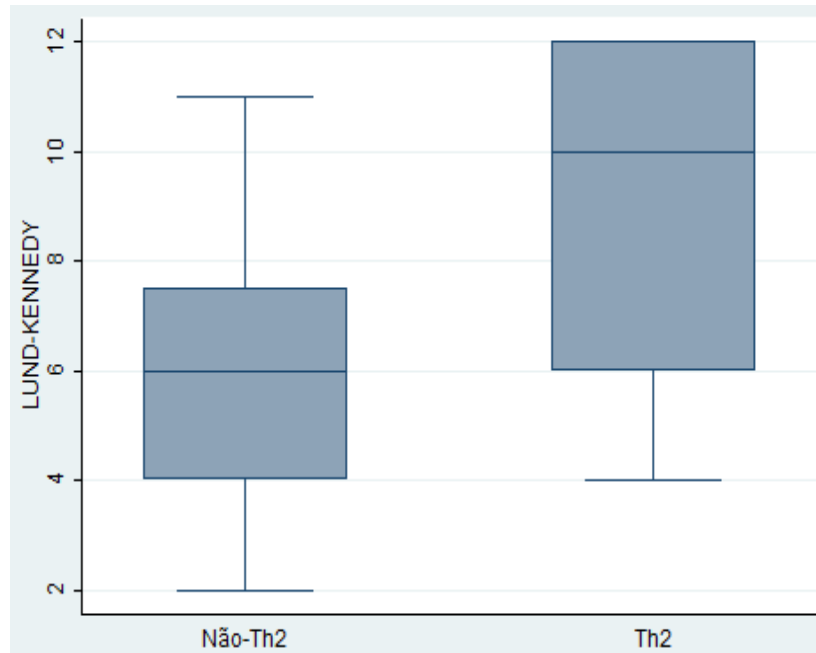
\*SNOT-22: Sino-Nasal Outcome Test 22.

**Tabela 2.** Comparação dos dados clínico-patológicos entre os grupos.

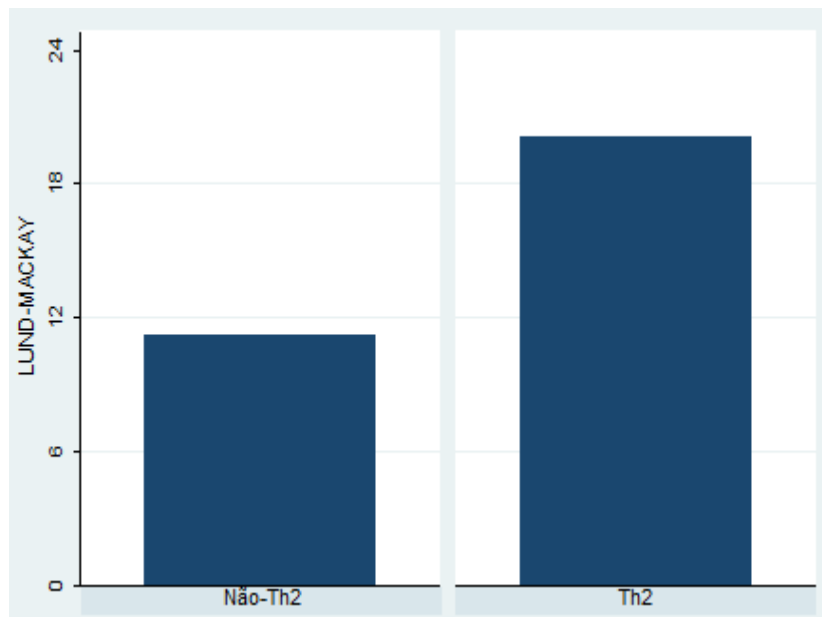
	<b>Th2 (n = 57)</b>	<b>Não-Th2 (n = 16)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Pólipos nasais</b>			<0,001
<b>Sim</b>	53 (92,9)	2 (12,5)	
<b>Não</b>	4 (7,1)	14 (87,5)	
<b>Asma</b>			0,03
<b>Sim</b>	23 (40,3)	2 (12,5)	
<b>Não</b>	34 (59,7)	14 (87,5)	
<b>Intolerância AINE</b>			0,08
<b>Sim</b>	19 (33,3)	3 (18,7)	
<b>Não</b>	38 (66,7)	13 (81,3)	
<b>Tabagismo</b>			0,26
<b>Sim</b>	5 (8,7)	4 (25)	
<b>Não</b>	52 (91,3)	12 (75)	
<b>UPSIT (mediana)</b>	20,0	29,5	<0,001
<b>SNOT-22 (média)</b>	53,8	38,8	0,02

\*Variáveis categóricas foram representadas com números e porcentagem. As variáveis contínuas com média.  $p < 0,05$  foi considerado significativamente estatístico.

**Figura 3.** Gráfico de comparação do Escore Lund-Kennedy entre os grupos.



**Figura 4.** Gráfico de comparação do Escore Lund-Mackay entre os grupos.



## 5 CONCLUSÕES

Sabe-se que a perda do olfato piora ainda mais a qualidade de vida de pacientes com RSC, e que a melhora desses fatores continua sendo um desafio no tratamento dessa doença. Descobrir qual é o padrão inflamatório da RSC que o indivíduo apresenta tem se tornado mandatório para se alcançar uma terapêutica efetiva, considerando o advento recente dos medicamentos imunobiológicos que estão apresentando bons resultados no tratamento de RSC tipo Th2. Dessa forma, identificar quais endótipos são mais prevalentes em uma população, e saber qual é a sua relação com a função olfatória e a qualidade de vida, colabora com a escolha do tratamento mais eficaz e melhor controle da afecção.

O presente estudo mostrou pior função olfatória e menor qualidade de vida em pacientes com rinossinusite crônica com padrão inflamatório Th2. Verificou-se também a frequência de 78,1% de pacientes com padrão inflamatório Th2 e 21,9% com resposta não-Th2, mostrando maior prevalência de indivíduos com perfil tipo 2 numa amostra da população da região de Londrina. Além disso, encontrou-se uma prevalência de 92,9% de pólipos nasais, quarenta por cento de indivíduos com asma, trinta e três por cento de pacientes com intolerância a AINES e 8,7% de indivíduos tabagistas no grupo de pacientes com padrão de resposta inflamatória Th2. Com esses dados reforçamos a evidência de que mais estudos sobre terapias específicas contra resposta inflamatória tipo Th2, como os imunobiológicos, devem ser encorajadas. A análise endotípica da população com rinossinusite crônica demonstra ser cada vez mais essencial e tende a se tornar rotina na atuação de rinologistas, abrindo caminho para mais estudos e maior experiência clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) 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, Feb) (Suppl S29):1-464. DOI: 10.4193/Rhin20.600.
- (2) Deconde, AS; Soler, ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. Mar-Apr, 2016. *American Journal Rhinology and Allergy*, v. 30, n. 2, p. 134-9.
- (3) Orlandi, RR; Kingdom, TT; Hwang, PJ. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis Executive Summary. *Int Forum Allergy Rhinology*. 2021.
- (4) Schiller, JS; Lucas, JW; Ward, BW; Peregoy, JA. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2010. *Vital Health Stat 10*. 2012 Jan;(252):1-207.
- (5) Chen, Y; Dales, R; Lin, M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope*. 2003; 113:1199-205.
- (6) Kim, YS; Kim, NH; Kim, KR; Seong, SY; Kim, KS; Lee, GB. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis in Korea. *American Journal Rhinology and Allergy*. 2011; 25:117-21.
- (7) Hastan D et al. Chronic rhinosinusitis in Europe - an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy*. 2011;66:1216-23.
- (8) European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl*. 2007:1-136.
- (9) A meta-analysis of topical amphotericin B for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011:250-4.
- (10) Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo. *Rhinology*. 2012;50:129-38.
- (11) Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2009. *Vital Health Stat 10*. 2010:1-207.
- (12) Anselmo-Lima, WT; Sakano, E. (2015). Rhinosinusitis: evidence and experience. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 81(1), 1-49.
- (13) Huvenne, W; van Bruaene, N; Zhang, N; van Zele, T; Patou, J. Gevaert, P; Claeys, S; Van Cauwenberge, P; Bachert, C. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: what is the difference? *Curr Allergy Asthma Rep*. (2009) May;9(3):213-20. doi: 10.1007/s11882-009-0031-4. PMID: 19348721.
- (14) Bachert, C; Zhang, Z; Cavaliere, C; Weiping, W; Gevaert, E; Krysko, O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 145, Issue 3, 2020, Pages 725-739, ISSN 0091-6749, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.020>.

(15) Brom, L; Mendonça, TN; Oliveira, FR; Sarti, W; Melo, JML, AL. (2015). Novos biológicos para asma: terapia anti-interleucina-5. 197–204.

(16) Thomas, M; Yawn, B; Price, D; Lund, V; Mullol, J; Fokkens, W. (2008). EPOS primary care guidelines: European position paper on the primary care diagnosis and management of rhinosinusitis and nasal polyps 2007—a summary. *Primary Care Respiratory Journal*, 17(2), 79-89.

(17) Report of the Rhinosinusitis Task Force Committee Meeting. Alexandria, Virginia, August 17, (1996). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 2):S1-68.

(18) Lanza, DC; Kennedy, DW. (1997). Adult rhinosinusitis defined. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 117(3\_suppl), S1-S7.

(19) Benninger, MS; Ferguson, BJ; Hadley, JÁ; Hamilos, DL; Jacobs, M; Kennedy, DW; Levine, H. (2003). Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 129(3), S1-S32.

(20) Rosenfeld, RM; Andes, D; Bhattacharyya, N; Cheung, D; Eisenberg, S; Ganiats, TG; Witsell, DL. (2007). Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery*, 137(3), S1-S31.

(21) Fokkens, WJ; Lund, VJ; Mullol, J; Bachert, C; Alobid, I; Baroody, F; Wormald, PJ. (2012). European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1), 1-12.

(22) Akdis, CA; Bachert, C; Cingi, C; Dykewicz, MS; Hellings, PW. 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. *Journal of Allergy Clinical Immunology*. (2013). 131: 1479-1490.

(23) Tomassen, P; Vandeplass, G; Van Zele, T; Cardell, L; Arebro, J; Olze, H. et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 137: 1449-1456.

(24) Divekar, R; Rank, M; Squillace, D; Kita, H; Lal, D. (2016) Unsupervised network mapping of commercially available immunoassay yields three distinct chronic rhinosinusitis endotypes. *International Forum of Allergy and Rhinology*.

(25) Fornazieri, MA; Doty, RL; dos Santos, CA; Pinna, FR; Bezerra, TFP; Voegels, RL. (2013). A new cultural adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Clinics*, 68(1), 65–68. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(01\)OA10](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(01)OA10).

(26) Doty RL, Agrawal U. The shelf life of the University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT). *Laryngoscope*. 1989 Apr;99(4):402-4. doi: 10.1288/00005537-198904000-00008. PMID: 2927216.

(27) Katotomichelakis, M; Balatsouras, D; Tripsianis, G; Tsaroucha, A; Homsoglou, E; Danielides, V. (2007), Normative Values of Olfactory Function Testing Using the 'Sniffin' Sticks'. *The Laryngoscope* <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000246518.79894>.

(28) Doty, RL; Shaman, P; Applebaum, SL; Giberson, R; Siksorski, L; Rosenberg, L. (1984). Smell identification ability: Changes with age. *Science*, 226(4681), 1441–1443. <https://doi.org/10.1126/science.6505700>

(29) Fornazieri, MA; Pinna, FR; Bezerra, TFP; Antunes, MB; Voegels, RL. (2010). Aplicabilidade do teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia (SIT) para brasileiros: estudo piloto. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(6), 695–699. <https://doi.org/10.1590/s1808-86942010000600004>

(30) Moberg, PJ; Doty, RL; Mahr, RN; Meshulam, RI; Arnold, SE; Turetsky, BI; Gur, RE. (1997). Olfactory identification in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 18(2), 163–167. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(97\)00015-8](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(97)00015-8)

(31) Doty, RL; Bromley, SM; Stern, MB. (1995). Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: Development of optimal discrimination criteria. *Neurodegeneration*, 4(1), 93–97. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0011>

(32) Marambaia, PP. et al. "Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire." *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 79 (2013): 54-58.

(33) Hopkins, C. et al. "Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test." *Clinical otolaryngology* 34.5 (2009): 447-454.

(34) Kosugi, EM, et al. "Translation, cross-cultural adaptation and validation of SinoNasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese." *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 77 (2011): 663-669.

(35) Ferguson, J. et al. "Prospective observational study of chronic rhinosinusitis: environmental triggers and antibiotic implications." *Clinical infectious diseases* 54.1 (2012): 62-68.

(36) Schalek, P. et al. "Short-term antibiotics treatment in patients with nasal polyps and enterotoxins producing *Staphylococcus aureus* strains." *European archives of oto-rhinolaryngology* 266.12 (2009): 1909-1913.

(37) Kalish, L; Snidvongs, K; Sivasubramaniam, R; Cope, D; Harvey, RJ. (2012). Topical steroids for nasal polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).

(38) Snidvongs, K; Kalish, L; Sacks, R; Craig, JC; Harvey, RJ. (2011). Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

(39) Lal, D; Hwang, PH. (2011, March). Oral corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis without polyposis: a systematic review. In *International forum of allergy &*

rhinology (Vol. 1, No. 2, pp. 136-143). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

(40) Brożek, JL; Bousquet, J; Baena-Cagnani, CE; Bonini, S; Canonica, GW; Casale, TB; Schünemann, HJ. (2010). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126(3), 466-476.

(41) Mostafa, BE; Hay, HÁ; Mohammed, HE; Yamani, M. (2005). Role of leukotriene inhibitors in the postoperative management of nasal polyps. *Orl*, 67(3), 148-153.

(42) Ragab, S; Parikh, A; Darby, YC; Scadding, GK. (2001). An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(9), 1385-1391.

(43) Mello Jr, JF. (2008). Diretrizes brasileiras de rinosinusites. *Rev Bras Otorrinolaringol*, 74, 1-59.

(44) Albu, S; Gocea, A; Mitre, I. (2010). Preoperative treatment with topical corticoids and bleeding during primary endoscopic sinus surgery. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 143(4), 573-578.

(45) Stammberger, H. (1986). Endoscopic endonasal surgery—concepts in treatment of recurring rhinosinusitis. Part II. Surgical technique. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 94(2), 147-156.

(46) Snidvongs, K; Kalish, L.; Sacks, R; Sivasubramaniam, R; Cope, D; Harvey, RJ. (2013). Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 27(3), 221-233.

(47) Felippu, A (2011). Nasal centripetal endoscopic sinus surgery. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, 120(9), 581-585.

(48) Chester, AC; Antisdell, JL; Sindwani, R. (2009). Symptom-specific outcomes of endoscopic sinus surgery: a systematic review. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 140 (5), 633-639.

(49) Bassiouni, A; Naidoo, Y; Wormald, PJ. (2012). When FESS fails: the inflammatory load hypothesis in refractory chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 122(2), 460-466.

(50) Kacker, A; Tabaei, A; Anand, V. (2005). Computer-assisted surgical navigation in revision endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 38(3), 473-482.

(51) Ahmed, J; Pal, S; Hopkins, C; Jayaraj, S. (2011). Functional endoscopic balloon dilation of sinus ostia for chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).

(52) Baradaranfar, MH; Ahmadi, ZS; Dadgarnia, MH; Bemanian, MH; Atighechi, S; Karimi, G; Meybodi, TE. (2014) Comparison of the effect of endoscopic sinus surgery versus medical therapy on olfaction in nasal polyposis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 271(2), 311-316.

(53) Fandino, M; Macdonald, KI; Lee, J; Witterick, IJ. (2013). The use of postoperative topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review and meta-analysis. *American journal of rhinology & allergy*, 27(5), e146.

(54) Möller, W; Schuschnig, U; Celik, G; Münzing, W; Bartenstein, P; Häussinger, K; Becker, S. (2013). Topical drug delivery in chronic rhinosinusitis patients before and after sinus surgery using pulsating aerosols. *PLoS one*, e74991.

(55) Wei, CC; Adappa, ND; Cohen, NA. (2013). Use of topical nasal therapies in the management of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 123(10), 2347-2359.

(56) Rudmik, L; Soler, ZM; Orlandi, RR; Stewart, MG; Bhattacharyya, N; Kennedy, DW; Smith, TL. (2011) November. Early postoperative care following endoscopic sinus surgery: an evidence-based review with recommendations. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 1, No. 6, pp. 417-430). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.

(57) Rudmik, L; Smith, TL. (2012). Evidence-based practice: postoperative care in endoscopic sinus surgery. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 45(5), 1019-1032.

(58) Orlandi, RR; Hwang, PH. (2006). Perioperative care for advanced rhinology procedures. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 39 (3), 463-473.

(59) Videler, WJ; Badia, L; Harvey, RJ; Gane, S. Georgalas, C; Van Der Meulen, FW; Fokkens, WJ. (2011). Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*, 66(11), 1457-1468.

(60) Wallwork, B; Coman, W; Mackay-Sim, A; Greiff, L; Cervin, A. (2006). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*, 116(2), 189-193.

(61) Albu, S; Lucaciu, R. (2010). Prophylactic antibiotics in endoscopic sinus surgery: a short follow-up study. *American journal of rhinology & allergy*, 24(4), 306-309.

(62) Kartush, AG; Schumacher, JK; Shah, R; Patadia, MO. (2019). Biologic agents for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*, 33(2), 203-211.

(63) Bachert, C; Sousa, AR; Lund, VJ; Scadding, GK; Gevaert, P; Nasser, S; Durham, SR; Cornet, ME; Kariyawasam, HH; Gilbert, J; Austin, D; Maxwell, AC; Marshall, RP; Fokkens, WJ. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *Journal Allergy and Clinical Immunology*. (2017 Oct). 140(4):1024-1031.e14. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.044. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28687232.

(64) Kariyawasam, HH; James, LK; Gane, SB. (2020); Dupilumab: clinical efficacy of blocking IL-4/IL-13 signalling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 1757.

(65) Bachert, C; Han, JK; Desrosiers, M; Hellings, PW; Amin, N; Lee, SE; Mannent, LP. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. (2019) *The Lancet*, 394(10209), 1638-1650.

(66) Diretriz para o uso dos Imunobiológicos em Rinossinusite Crônica com Pólipo Nasal (RSCcPN). Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Academia Brasileira de Rinologia. (2021).

(67) Lund, VJ; Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* (1997).117(3 Pt 2): S35–40.

(68) Zinreich, SJ; Kennedy, DW; Rosenbaum, AE; Gayler, BW; Kumar, AJ; Stammberger, H. Paranasal sinuses: CT imaging requirements for endoscopic surgery. *Radiology.* (1987) 163(3):769-75.

(69) Diament, MJ. The diagnosis of sinusitis in infants and children: x-ray, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *Diagnostic imaging of pediatric sinusitis. J Allergy Clin Immunol.* (1992) 90 (3 Pt 2): 442-4.

(70) Romano, FR. Olfato e Paladar: da Anatomofisiologia ao Diagnóstico e Tratamento / Fabrizio Ricci Romano, Wilma Anselmo Lima, Marco Aurélio Fornazieri – Rio de Janeiro, Thieme Revinter Publicações Ltda. (2022).

## APÊNDICES

### Questionário SNOT-22

#### 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 uma 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 atividades 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: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_ IDADE: \_\_\_ RH: \_\_\_\_\_

DATA: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ TELEFONE: \_\_\_\_\_ DATA DA CIRURGIA: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO: \_\_\_\_\_ CIRURGIA REALIZADA: \_\_\_\_\_

Após a cirurgia, você ficou: ( ) Muito melhor; ( ) Pouco melhor; ( ) Igual; ( ) Pouco pior; ( ) Muito pior; comparado a antes da cirurgia.

Fonte: Academia Brasileira de Rinologia (disponível em: <http://www.rinologia.org.br/questionarios>)