

CAPÍTULO 20

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA RINOSSINUSITE CRÔNICA E POLIPOSE NASAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA DA EFICÁCIA DOS CORTICOSTEROIDES E ABORDAGENS COMBINADAS

Data de submissão: 24/09/2024

Data de aceite: 01/11/2024

**João Francisco Lobo Sant'Anna de
Almeida**

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

Danielle Abbud Backer

Universidade de Vassouras
Vassouras - Rio de Janeiro

adicionalis. A abordagem terapêutica deve ser individualizada e monitorada, considerando a gravidade da doença e os efeitos colaterais, com a combinação de tratamentos tópicos e orais frequentemente proporcionando alívio otimizado.

PALAVRAS-CHAVE: Rinossinusite; corticosteroide; tratamento.

RESUMO: A rinossinusite crônica, especialmente quando associada à polipose nasal, é uma condição inflamatória desafiadora que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Os corticosteroídes, tanto tópicos quanto orais, desempenham um papel crucial no tratamento, oferecendo alívio significativo dos sintomas inflamatórios e melhorando a função nasal. Os corticosteroídes tópicos, como budesonida e fluticasona, são eficazes na redução dos sintomas e do tamanho dos pólipos nasais, com menos efeitos colaterais sistêmicos. Para casos graves, a combinação com corticosteroídes orais pode ser benéfica, embora seja necessário equilibrar a eficácia com os riscos de efeitos adversos, como supressão adrenal. Outras terapias, como antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRA), também mostram benefícios

THERAPEUTIC STRATEGIES FOR CHRONIC RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPS: A LITERATURE REVIEW ON THE EFFICACY OF CORTICOSTEROIDS AND COMBINED APPROACHES

ABSTRACT: Chronic rhinosinusitis, especially when associated with nasal polyps, is a challenging inflammatory condition that impacts patients' quality of life. Corticosteroids, both topical and oral, play a crucial role in treatment by providing significant relief from inflammatory symptoms and improving nasal function. Topical corticosteroids, such as budesonide and fluticasone, are effective in reducing symptoms and polyp size with fewer systemic side effects. For severe cases, combining topical corticosteroids with oral corticosteroids can be beneficial, although it

is essential to balance efficacy with the risk of adverse effects, such as adrenal suppression. Other therapies, like leukotriene receptor antagonists (LTRAs), also show additional benefits. The therapeutic approach should be individualized and monitored, considering the severity of the disease and potential side effects, with a combination of topical and oral treatments often providing optimized relief.

KEYWORDS: Rhinosinusitis; corticosteroid; treatment.

INTRODUÇÃO

A rinossinusite é uma condição inflamatória das cavidades paranasais que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com impactos significativos na qualidade de vida e nos sistemas de saúde. Estima-se que cerca de 10% da população mundial sofra de rinossinusite crônica, tornando-se uma condição de alta prevalência (FOKKENS et al., 2020). Sua fisiopatologia envolve uma complexa interação entre fatores infecciosos, ambientais e imunológicos, resultando em inflamação das mucosas dos seios paranasais e das cavidades nasais (PYNNONEN et al., 2021).

No manejo clínico da rinossinusite, os corticoides têm desempenhado um papel central, especialmente devido às suas propriedades anti-inflamatórias potentes. Os corticoides são conhecidos por sua capacidade de inibir a resposta inflamatória ao suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias, a migração de leucócitos e a permeabilidade vascular (FRIEDMAN et al., 2019). Devido a essas características, são amplamente recomendados em diretrizes nacionais e internacionais como parte do tratamento de rinossinusite, seja na forma tópica, via sprays nasais, ou sistêmica, em casos mais graves (WANG et al., 2021).

Os corticoides intranasais, em particular, têm demonstrado grande eficácia no controle dos sintomas da rinossinusite aguda e crônica, com menores efeitos colaterais em comparação ao uso sistêmico (LEE et al., 2018). Contudo, o uso prolongado de corticoides sistêmicos levanta preocupações sobre potenciais efeitos adversos, como supressão adrenal, osteoporose e alterações metabólicas, o que torna a avaliação cuidadosa de risco-benefício fundamental no manejo clínico (DESHAZO et al., 2020). Assim, a utilização desses agentes deve ser criteriosa e baseada em evidências robustas, levando em conta o tipo e a gravidade da rinossinusite.

A rinossinusite pode ser classificada em aguda e crônica, sendo a primeira caracterizada por sintomas de curta duração (menos de quatro semanas) e geralmente associada a infecções virais do trato respiratório superior. Por outro lado, a rinossinusite crônica apresenta sintomas persistentes por mais de 12 semanas, sendo frequentemente associada a fatores imunológicos e ambientais que perpetuam o quadro inflamatório (FOKKENS et al., 2020). Além disso, a rinossinusite crônica pode ser subdividida em duas categorias: com pólipos nasais e sem pólipos nasais, sendo que o primeiro tipo está mais fortemente associado a doenças alérgicas e condições sistêmicas, como a asma (LAIDLAW

et al., 2021).

Diante disso, o manejo adequado da rinossinusite, especialmente nas formas crônicas, apresenta-se como um desafio para os clínicos, e os corticoides emergem como uma ferramenta terapêutica de grande importância. Diversos estudos têm sido conduzidos nas últimas décadas para avaliar a eficácia e a segurança dos corticoides no tratamento da rinossinusite, tanto em sua forma tópica quanto sistêmica (HEAD et al., 2020). A presente revisão tem como objetivo explorar os achados mais recentes sobre o uso de corticoides no tratamento da rinossinusite, analisando as evidências científicas atuais que embasam sua utilização, bem como as possíveis implicações de seu uso prolongado.

Uma das principais vantagens do uso de corticoides intranasais é a minimização dos efeitos sistêmicos adversos, devido à sua ação local. Estudos recentes mostram que o uso de corticoides tópicos, como a fluticasona e a mometasona, resulta em uma melhora significativa dos sintomas, incluindo congestão nasal, rinorreia e pressão facial, além de melhorar a qualidade de vida dos pacientes (ORLANDI et al., 2020). No entanto, a adesão ao tratamento e o uso correto das medicações são fatores críticos para o sucesso terapêutico, uma vez que o uso inadequado pode limitar os benefícios esperados (PHILPOTT et al., 2019).

Os corticoides sistêmicos, por outro lado, são indicados para pacientes com rinossinusite crônica grave ou em situações agudas de exacerbação, como em casos de rinossinusite crônica com pólipos nasais (BACHERT et al., 2020). Esses pacientes frequentemente necessitam de uma intervenção mais agressiva devido à severidade dos sintomas e à refratariedade ao tratamento com corticoides tópicos. No entanto, a prescrição de corticoides sistêmicos deve ser feita com cautela, pois, como já mencionado, seu uso prolongado está associado a uma série de efeitos colaterais que podem comprometer a saúde geral dos pacientes (DESHAZO et al., 2020).

O tratamento da rinossinusite com corticoides também tem sido tema de estudos que investigam combinações terapêuticas. Uma abordagem comum é a associação de corticoides com antibióticos em casos de rinossinusite bacteriana aguda ou crônica, onde a inflamação persistente é associada a uma infecção bacteriana secundária (FOKKENS et al., 2020). Embora o uso de antibióticos seja amplamente aceito em situações onde há evidência clara de infecção bacteriana, a combinação com corticoides tópicos tem mostrado ser eficaz na redução da inflamação local e no alívio dos sintomas (WANG et al., 2021).

Nos últimos anos, houve um aumento no interesse por terapias biológicas para rinossinusite crônica, especialmente em casos de difícil controle. Drogas como omalizumabe e dupilumabe, que modulam respostas imunológicas específicas, têm sido estudadas como alternativas para pacientes que não respondem adequadamente ao tratamento com corticoides (KARIYAWASAM et al., 2021). No entanto, essas terapias são ainda restritas a casos graves e apresentam um custo elevado, limitando sua aplicação generalizada.

Finalmente, é importante ressaltar a necessidade de uma abordagem individualizada

no tratamento da rinossinusite, levando em consideração não apenas a gravidade da doença, mas também fatores como comorbidades, alergias e outras condições que podem influenciar a resposta ao tratamento. O uso de corticoides, seja tópico ou sistêmico, deve ser cuidadosamente balanceado com as necessidades e os riscos para cada paciente, e novas pesquisas continuam sendo necessárias para aprimorar as estratégias terapêuticas e melhorar os resultados clínicos (PHILPOTT et al., 2019).

O objetivo deste trabalho é explorar e analisar a eficácia e segurança dos corticosteroides no tratamento da rinossinusite crônica e polipose nasal, com foco na comparação entre a terapia tópica e sistêmica. Pretende-se avaliar como essas abordagens terapêuticas contribuem para a redução dos sintomas inflamatórios, melhoria da função nasal e qualidade de vida dos pacientes, bem como os potenciais efeitos adversos associados.

MÉTODOS

A busca de artigos científicos foi feita a partir do banco de dados contidos no National Library of Medicine (PubMed). Os descritores foram “*rhinosinusitis; corticosteroid; treatment*” considerando o operador booleano “AND” entre as respectivas palavras. As categorias foram: ensaio clínico e estudo clínico randomizado. Os trabalhos foram selecionados a partir de publicações entre 2009 e 2024, utilizando como critério de inclusão artigos no idioma inglês e português. Como critério de exclusão foi usado os artigos que acrescentavam outras patologias ao tema central, desconectado ao assunto proposto. A revisão dos trabalhos acadêmicos foi realizada por meio das seguintes etapas, na respectiva ordem: definição do tema; estabelecimento das categorias de estudo; proposta dos critérios de inclusão e exclusão; verificação e posterior análise das publicações; organização das informações; exposição dos dados.

RESULTADOS

Diante da associação dos descritores utilizados, obteve-se um total de 1249 trabalhos analisados da base de dados PubMed. A utilização do critério de inclusão: artigos publicados nos últimos 15 anos (2009-2024), resultou em um total de 1095 artigos. Em seguida foi adicionado como critério de inclusão os artigos do tipo ensaio clínico, ensaio clínico controlado randomizado ou artigos de jornal, totalizando 125 artigos. Foram selecionados os artigos em português ou inglês, resultando em 117 artigos e depois adicionado a opção texto completo gratuito, totalizando 37 artigos. Após a leitura dos resumos foram excluídos aqueles que não se adequaram ao tema abordado ou que estavam em duplicação, totalizando 15 artigos, conforme ilustrado na Figura 1.

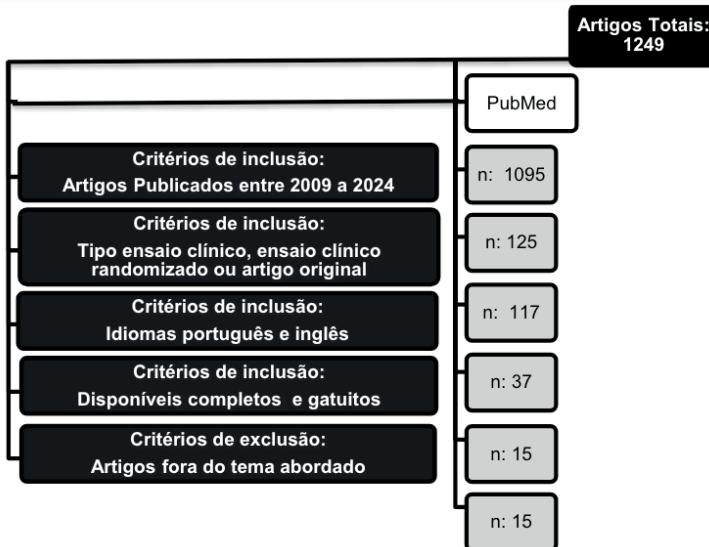


FIGURA 1: Fluxograma para identificação dos artigos no PubMed.

Fonte: Autores (2024)

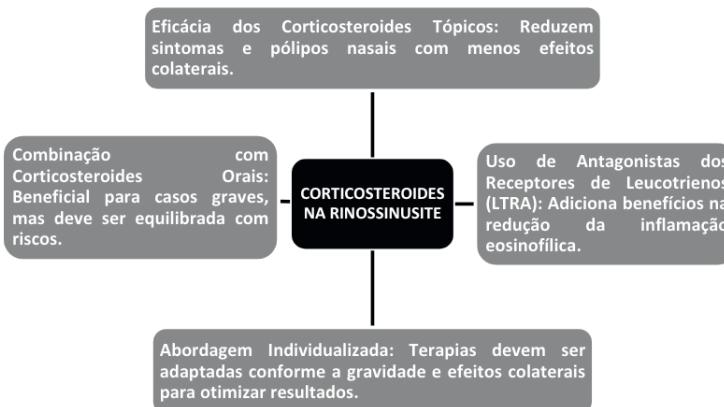


FIGURA 2: Síntese dos resultados mais encontrados de acordo com os artigos analisados.

Fonte: Autores (2024)

DISCUSSÃO

A rinossinusite crônica é uma condição inflamatória persistente que afeta os seios nasais e a cavidade nasal, muitas vezes acompanhada por sintomas como obstrução nasal, secreção purulenta e perda do olfato. A rinossinusite com polipose nasal é uma forma mais grave da condição, caracterizada pela presença de pólipos nasais que agravam os sintomas e complicam o tratamento. Os corticosteroides são amplamente utilizados para reduzir a inflamação e melhorar os sintomas associados a essas condições (PALMER et

al., 2024).

Os corticosteroides tópicos, como a budesonida, têm sido amplamente estudados e recomendados para o tratamento de rinossinusite crônica e polipose nasal. A administração de corticosteroides tópicos permite a entrega direta da medicação ao local da inflamação, o que reduz o risco de efeitos colaterais sistêmicos frequentemente associados ao uso de corticosteroides orais (CHUPP et al., 2023). A eficácia dos corticosteroides intranasais na redução do tamanho dos pólipos nasais e na melhoria dos sintomas respiratórios é bem documentada, com evidências sugerindo que esses medicamentos são eficazes na gestão de sintomas e na prevenção de recidivas (ALAMMAR et al., 2023).

No entanto, a resposta aos corticosteroides tópicos pode ser variável, e alguns pacientes podem precisar de tratamentos adicionais para alcançar alívio completo dos sintomas (LATEK et al., 2023). A combinação de corticosteroides tópicos com corticosteroides orais tem sido explorada como uma estratégia para maximizar a eficácia do tratamento. Estudos mostram que a administração de corticosteroides orais pode proporcionar um efeito anti-inflamatório sistêmico adicional, benéfico em casos graves de rinossinusite crônica com polipose nasal (BERGER et al., 2023). A terapia com prednisolona oral, quando usada em conjunto com corticosteroides tópicos, pode melhorar significativamente o tamanho dos pólipos e a pontuação de hiposmia, proporcionando um alívio mais abrangente dos sintomas (OW et al., 2022).

No entanto, o uso de corticosteroides orais está associado a potenciais efeitos colaterais sistêmicos, como supressão adrenal e efeitos metabólicos (CERVIN et al., 2022). A escolha da dose e a duração do tratamento devem ser cuidadosamente monitoradas para minimizar o risco de efeitos adversos. A combinação de corticosteroides tópicos com um curso inicial de corticosteroides orais, seguida por manutenção com corticosteroides tópicos, parece ser uma abordagem eficaz e relativamente segura para o tratamento de rinossinusite crônica com polipose nasal (LILJA et al., 2021).

Além dos corticosteroides, outros medicamentos, como antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRA), têm sido investigados como parte do tratamento combinado para rinossinusite crônica associada à asma (CHANG et al., 2021). Os LTRA, como o montelukast, têm mostrado benefícios na redução do tamanho dos pólipos nasais e na diminuição dos sinais de inflamação eosinofílica. A combinação de corticosteroides intranasais com LTRA pode proporcionar uma abordagem mais abrangente, abordando diferentes mecanismos inflamatórios envolvidos na rinossinusite crônica (WATANABE et al., 2014). Estudos mostram que a adição de montelukast à terapia com corticosteroides intranasais pode melhorar ainda mais os resultados clínicos, reduzindo a inflamação eosinofílica e melhorando os sintomas associados à rinossinusite (VENEKAMP et al., 2012).

Os efeitos do uso de corticosteroides tópicos e orais sobre a função adrenal e o crescimento ósseo têm sido uma preocupação em pesquisas (MACCHI et al., 2012). Estudos sugerem que os corticosteroides tópicos, como a budesonida, têm um impacto

mínimo na função adrenal e no crescimento, especialmente quando usados em doses apropriadas e por períodos limitados. A administração de budesonida como lavagem nasal tem mostrado ser eficaz no alívio dos sintomas de rinossinusite crônica, sem evidências significativas de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (VAIDYANATHAN et al., 2011). No entanto, o uso prolongado de corticosteroides tópicos deve ser monitorado quanto a possíveis efeitos adversos em adultos e crianças, particularmente no que diz respeito ao crescimento e à densidade mineral óssea (NONAKA et al., 2010).

A combinação de diferentes formas de corticosteroides e outras terapias representa uma abordagem integrada para o manejo da rinossinusite crônica e polipose nasal (SACHANANDANI et al., 2009). A terapia inicial com corticosteroides orais pode fornecer alívio rápido e significativo dos sintomas, enquanto o tratamento de manutenção com corticosteroides tópicos pode ajudar a prevenir a recidiva dos sintomas. A inclusão de LTRA na terapia pode potencialmente melhorar ainda mais os resultados clínicos, abordando múltiplos aspectos da inflamação nas vias respiratórias (PALMER et al., 2024).

A eficácia dos tratamentos para rinossinusite crônica com polipose nasal é frequentemente avaliada por meio de melhorias nos sintomas, redução do tamanho dos pólipos e melhora na qualidade de vida dos pacientes (CHUPP et al., 2023). Estudos demonstram que a terapia com corticosteroides tópicos, combinada com abordagens adicionais, pode resultar em melhorias sustentadas nos sintomas e na função nasal (ALAMMAR et al., 2023). No entanto, a resposta ao tratamento pode variar entre os pacientes, e a individualização da terapia é fundamental para otimizar os resultados (LATEK et al., 2023).

Além disso, a segurança dos tratamentos, incluindo o uso de corticosteroides tópicos e orais, deve ser cuidadosamente considerada (BERGER et al., 2023). Embora os corticosteroides tópicos sejam geralmente bem tolerados, o uso de corticosteroides orais requer monitoramento atento para evitar efeitos adversos (OW et al., 2022). A escolha do tratamento deve equilibrar a eficácia com a segurança, considerando as necessidades individuais dos pacientes e as características específicas de sua condição (CERVIN et al., 2022).

Em resumo, o uso de corticosteroides no tratamento de rinossinusite crônica e polipose nasal oferece uma abordagem eficaz para controlar a inflamação e melhorar os sintomas (LILJA et al., 2021). A combinação de corticosteroides tópicos com corticosteroides orais e outras terapias, como LTRA, pode proporcionar benefícios adicionais e melhorar os resultados clínicos (CHANG et al., 2021). No entanto, a segurança e a eficácia dos tratamentos devem ser continuamente avaliadas, e a abordagem terapêutica deve ser adaptada às necessidades individuais dos pacientes para alcançar os melhores resultados possíveis (WATANABE et al., 2014). A pesquisa contínua e os ensaios clínicos são essenciais para refinar as estratégias de tratamento e garantir que os pacientes recebam a melhor abordagem possível para sua condição (VENEKAMP et al., 2012).

CONCLUSÃO

A rinossinusite crônica, particularmente quando associada à polipose nasal, representa um desafio significativo para o tratamento clínico, impactando negativamente a qualidade de vida dos pacientes e exigindo abordagens terapêuticas eficazes e seguras. A evidência acumulada ao longo dos anos confirma que os corticosteroides desempenham um papel crucial na gestão dessa condição, oferecendo alívio dos sintomas inflamatórios e contribuindo para a melhoria da função nasal. No entanto, a eficácia desses tratamentos deve ser cuidadosamente ponderada contra os riscos potenciais, e a terapia deve ser personalizada para atender às necessidades individuais dos pacientes. Os corticosteroides tópicos, como a budesonida e a fluticasona, têm se mostrado altamente eficazes no controle dos sintomas da rinossinusite crônica e polipose nasal. Estudos demonstram que a administração local desses medicamentos pode proporcionar uma melhora significativa na congestão nasal, na rinorreia e na pressão facial, além de reduzir o tamanho dos pólipos nasais. A principal vantagem do uso tópico é a redução dos efeitos colaterais sistêmicos, o que torna essa abordagem uma escolha preferencial para muitos pacientes. Contudo, a eficácia dos corticosteroides tópicos pode variar, e alguns pacientes podem precisar de tratamentos adicionais para alcançar alívio completo dos sintomas. A combinação de corticosteroides tópicos com corticosteroides orais representa uma estratégia terapêutica valiosa para casos mais graves de rinossinusite crônica com polipose nasal. O uso de corticosteroides orais pode proporcionar um efeito anti-inflamatório sistêmico adicional que é particularmente benéfico em situações de exacerbação severa. No entanto, é essencial equilibrar a eficácia com os riscos associados ao uso prolongado de corticosteroides orais, como a supressão adrenal e efeitos metabólicos adversos. A abordagem ideal frequentemente envolve um curso inicial de corticosteroides orais seguido por manutenção com corticosteroides tópicos, maximizando os benefícios enquanto minimiza os riscos. Além dos corticosteroides, outras opções terapêuticas, como os antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRA), têm mostrado promissores resultados quando combinadas com tratamentos tópicos. O montelukast, por exemplo, tem sido eficaz na redução da inflamação eosinofílica e na melhora dos sintomas da rinossinusite crônica. A combinação de corticosteroides intranasais com LTRA pode oferecer uma abordagem mais abrangente ao abordar diferentes mecanismos inflamatórios envolvidos na rinossinusite crônica. Embora os corticosteroides tópicos sejam geralmente bem tolerados, o impacto do uso prolongado sobre a função adrenal e o crescimento ósseo continua sendo uma preocupação importante. Estudos sugerem que os corticosteroides tópicos têm um impacto mínimo na função adrenal quando usados em doses apropriadas e por períodos limitados. No entanto, a monitorização contínua é necessária para detectar quaisquer efeitos adversos em longo prazo, especialmente em populações vulneráveis como crianças e pacientes com outras condições médicas. Em suma, o tratamento da rinossinusite crônica com polipose

nasal deve ser baseado em uma abordagem individualizada, levando em consideração a gravidade da doença, a resposta ao tratamento e os potenciais efeitos colaterais. A combinação de corticosteroides tópicos com outras terapias, como corticosteroides orais e LTRA, pode proporcionar um alívio significativo dos sintomas e uma melhora na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a segurança e a eficácia dessas abordagens devem ser continuamente avaliadas através de pesquisa e ensaios clínicos, garantindo que as estratégias terapêuticas sejam adaptadas para atender às necessidades individuais dos pacientes e alcançar os melhores resultados clínicos possíveis. A evolução contínua na pesquisa e no desenvolvimento de novos tratamentos oferece esperança para a melhoria das opções terapêuticas para a rinossinusite crônica e polipose nasal.

REFERÊNCIAS

- BACHERT, C. et al. **Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: long-term management with biologics.** Clinical and Experimental Allergy, v. 50, n. 7, p. 759-762, 2020.
- DeSHAZO, R. D. et al. **Pharmacologic approaches to the treatment of chronic rhinosinusitis.** Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 145, n. 3, p. 830-839, 2020.
- FOKKENS, W. J. et al. **European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.** Rhinology, v. 58, n. S29, p. 1-464, 2020.
- FRIEDMAN, M. et al. **Nasal corticosteroids for allergic rhinitis.** The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 143, n. 1, p. 425-434, 2019.
- HEAD, K. et al. **Intranasal corticosteroids versus oral antibiotics for chronic rhinosinusitis in adults.** Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 10, p. CD009274, 2020.
- KARIYAWASAM, H. H. et al. **Biologic therapies in severe asthma and rhinosinusitis: targeting the same type 2 inflammation pathway.** The Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 148, n. 4, p. 927-940, 2021.
- LEE, S. et al. **Topical intranasal corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a review of the current literature.** World Journal of Otorhinolaryngology, v. 6, n. 3, p. 166-174, 2018.
- ORLANDI, R. R. et al. **International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis.** International Forum of Allergy & Rhinology, v. 10, n. 1, p. 1-34, 2020.
- PHILPOTT, C. et al. **Managing chronic rhinosinusitis: state of the art and future directions.** The Lancet Respiratory Medicine, v. 7, n. 10, p. 885-897, 2019.
- PYNNONEN, M. A. et al. **Chronic rhinosinusitis in adults.** JAMA, v. 325, n. 6, p. 603-604, 2021.
- WANG, E. et al. **Clinical efficacy of intranasal corticosteroids in the treatment of chronic rhinosinusitis.** Annals of Allergy, Asthma & Immunology, v. 127, n. 3, p. 308-315, 2021.
- PALMER JN et al. **Efficacy of EDS-FLU for Chronic Rhinosinusitis: Two Randomized Controlled Trials (ReOpen1 and ReOpen2).** J Allergy Clin Immunol Pract, v. 12, n. 4, p. 1049-1061, abr. 2024.

CHUPP G et al. **Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps.** J Allergy Clin Immunol Pract, v. 11, n. 11, p. 3504-3512.e2, nov. 2023.

ALAMMAR Y et al. **The Effect of Corticosteroids on Sinus Microbiota in Chronic Rhinosinusitis Patients with Nasal Polyposis.** Am J Rhinol Allergy, v. 37, n. 6, p. 638-645, nov. 2023.

LATEK M et al. **Effect of an Intranasal Corticosteroid on Quality of Life and Local Microbiome in Young Children With Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Pediatr, v. 177, n. 4, p. 345-352, abr. 2023.

BERGER P et al. **Long-term efficacy of dupilumab in asthma with or without chronic rhinosinusitis and nasal polyps.** Ann Allergy Asthma Immunol, v. 130, n. 2, p. 215-224, fev. 2023.

OW RA et al. **Pharmacokinetic Evidence of Steady and Sustained Drug Release from Long-Acting Implantable Corticosteroid Matrices for Chronic Rhinosinusitis.** Am J Rhinol Allergy, v. 36, n. 6, p. 733-740, nov. 2022.

CERVIN A et al. **Long-acting implantable corticosteroid matrix for chronic rhinosinusitis: Results of LANTERN Phase 2 randomized controlled study.** Int Forum Allergy Rhinol, v. 12, n. 2, p. 147-159, fev. 2022.

LILJA MJ et al. **Factors Affecting the Control of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: A Comparison in Patients With or Without NERD.** Allergy Rhinol (Providence), v. 12, p. 21526567211003844, abr. 2021.

CHANG MT et al. **Oral Corticosteroids Following Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, v. 147, n. 5, p. 434-441, mai. 2021.

WATANABE S et al. **Effect of prednisone on nasal symptoms and peripheral blood T-cell function in chronic rhinosinusitis.** Int Forum Allergy Rhinol, v. 4, n. 8, p. 609-616, ago. 2014.

VENEKAMP RP et al. **Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a randomized controlled trial.** CMAJ, v. 184, n. 14, p. E751-757, out. 2012.

MACCHIA TERRANOVA P, CASTELNUOVO P. **Recurrent acute rhinosinusitis: a single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy.** Int J Immunopathol Pharmacol, v. 25, n. 1, p. 207-217, jan.-mar. 2012.

VAIDYANATHAN S et al. **Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by topical steroids: a randomized trial.** Ann Intern Med, v. 154, n. 5, p. 293-302, mar. 2011.

NONAKA M et al. **One-year evaluation of combined treatment with an intranasal corticosteroid and montelukast for chronic rhinosinusitis associated with asthma.** J Nippon Med Sch, v. 77, n. 1, p. 21-28, fev. 2010.

SACHANANDANI NS et al. **The effect of nasally administered budesonide respules on adrenal cortex function in patients with chronic rhinosinusitis.** Arch Otolaryngol Head Neck Surg, v. 135, n. 3, p. 303-307, mar. 2009.