

CAPÍTULO 4

RELAÇÃO ENTRE PÓLIPOS NASAIS E DOENÇAS ALÉRGICAS: MECANISMOS, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO



<https://doi.org/10.22533/at.ed.619122502014>

Data de aceite: 12/02/2025

Jean Sousa Cavalcante

<http://lattes.cnpq.br/5842523898582548>

Bruna Rafaela Beppler

<http://lattes.cnpq.br/2398620397676426>

Bruna dos Santos Martins Moraes

<http://lattes.cnpq.br/3509135412458006>

Laécio Trajano de Sales

<http://lattes.cnpq.br/7173139358366804>

Álvaro Antônio Martins Silva

<http://lattes.cnpq.br/2803427763933049>

Isabella Peixoto dos Santos

<https://orcid.org/0009-0000-6031-5651>

Júlia da Cunha Pereira de Souza

<https://orcid.org/0000-0003-0306-909X>

Manuela Caram Paceau Lazaro

Suzana Azevedo Golher

<http://lattes.cnpq.br/2965003966226929>

Ângelo Augusto Stoll Leão

<https://lattes.cnpq.br/9970649323575074>

Mauricio Lopes da Silva Netto

<http://lattes.cnpq.br/4791743372358340>

RESUMO: INTRODUÇÃO A polipose nasal é uma doença inflamatória crônica frequentemente associada a doenças alérgicas, como rinite alérgica e asma. Ambas as condições compartilham mecanismos fisiopatológicos mediados por uma resposta imunológica do tipo Th2, com aumento da expressão de IL-4, IL-5 e IL-13, além de infiltração eosinofílica. A disfunção da barreira epitelial e a presença de biofilmes bacterianos também contribuem para a persistência da inflamação e a resistência ao tratamento. Estudos sugerem que fatores genéticos podem predispor pacientes à ocorrência simultânea dessas doenças, aumentando a gravidade dos sintomas e a recorrência dos pólipos. **OBJETIVOS** Investigar a relação entre pólipos nasais e doenças alérgicas, analisando os mecanismos imunológicos subjacentes, a sobreposição clínica dessas condições e as estratégias terapêuticas mais eficazes para o manejo dos pacientes. **MÉTODOS** Trata-se de uma revisão narrativa. Foi utilizado os bancos de dados PubMed, SciELO e Medline e os seguintes descritores: “Pólipos nasais” AND “Doenças alérgicas” OR “Inflamação crônica” OR “Imunoterapia” OR “Biomarcadores” nos últimos anos. **RESULTADOS E DISCUSSÃO** Os

pacientes com pólipos nasais e doenças alérgicas frequentemente apresentam um fenótipo mais grave, com maior resistência ao tratamento convencional. O diagnóstico diferencial é essencial e envolve avaliação clínica, endoscopia nasal, exames de imagem e biomarcadores inflamatórios. O tratamento inclui corticosteroides intranasais e sistêmicos, imunoterapia e, em casos refratários, terapias biológicas como dupilumabe e mepolizumabe. A cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais pode ser necessária, mas apresenta altas taxas de recorrência, especialmente sem controle adequado da inflamação. **CONCLUSÃO** A abordagem terapêutica da polipose nasal em pacientes alérgicos deve ser personalizada, considerando o perfil inflamatório do paciente e a resposta ao tratamento. Novos avanços no entendimento da fisiopatologia da doença e o desenvolvimento de biomarcadores específicos podem permitir terapias mais eficazes e redução da recorrência. A integração de estratégias farmacológicas e cirúrgicas, aliadas ao controle ambiental e à medicina personalizada, poderá melhorar significativamente o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Pólipos nasais; Doenças alérgicas; Inflamação crônica; Imunoterapia; Biomarcadores.

INTRODUÇÃO

A polipose nasal é uma condição inflamatória crônica da mucosa nasal e dos seios paranasais, frequentemente associada a doenças alérgicas, como a rinite alérgica e a asma¹. A patogênese dessa relação ainda não é completamente compreendida, mas evidências sugerem que mecanismos imunológicos comuns contribuem para o desenvolvimento simultâneo dessas patologias¹. A predominância da resposta imune do tipo Th2, com infiltração eosinofílica e produção elevada de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, é uma das principais características compartilhadas entre a polipose nasal e as doenças alérgicas¹.

Estudos epidemiológicos demonstram que aproximadamente 25% dos pacientes com polipose nasal apresentam concomitantemente doenças alérgicas². Além disso, a prevalência de pólipos nasais é significativamente maior em indivíduos asmáticos, sugerindo uma interconexão entre inflamação das vias aéreas superiores e inferiores². Essa relação é sustentada pelo conceito da “unidade das vias aéreas”, que considera a mucosa nasal e brônquica como partes de um mesmo sistema imune, influenciado por fatores ambientais e genéticos².

O papel da disfunção epitelial na patogênese da polipose nasal e das doenças alérgicas tem sido amplamente estudado³. A integridade da barreira epitelial nasal é essencial para limitar a exposição a alérgenos, patógenos e poluentes³. Deficiências nessa barreira facilitam a entrada de irritantes ambientais, desencadeando a ativação das células dendríticas e promovendo um ciclo inflamatório sustentado³.

Do ponto de vista histopatológico, a polipose nasal associada a doenças alérgicas é caracterizada por um infiltrado inflamatório rico em eosinófilos e mastócitos, além de deposição de fibrina e remodelação tecidual⁴. Essas alterações favorecem a persistência do processo inflamatório e a recorrência dos pólipos após tratamento⁴. Além disso, a presença de biofilmes bacterianos tem sido implicada na resistência ao tratamento convencional, promovendo um estado inflamatório crônico na mucosa nasal⁴.

A associação entre polipose nasal e doenças alérgicas também é influenciada por fatores genéticos⁵. Estudos genômicos identificaram polimorfismos em genes envolvidos na regulação da resposta inflamatória e na função da barreira epitelial, que podem predispor indivíduos ao desenvolvimento concomitante dessas condições⁵. Variantes em genes que codificam para receptores de citocinas e moléculas de adesão celular parecem modular a suscetibilidade à inflamação crônica e à formação de pólipos⁵.

Do ponto de vista clínico, a coexistência de polipose nasal e doenças alérgicas pode resultar em um fenótipo mais grave, caracterizado por sintomas persistentes e maior resistência ao tratamento farmacológico⁶. Pacientes com ambas as condições frequentemente apresentam obstrução nasal mais intensa, anosmia severa e maior incidência de exacerbações asmáticas, impactando negativamente sua qualidade de vida⁶. Essa sobreposição de sintomas exige uma abordagem terapêutica diferenciada, considerando tanto o controle da inflamação nasal quanto a modulação da resposta imune sistêmica⁶.

O diagnóstico da polipose nasal em pacientes com doenças alérgicas requer uma avaliação minuciosa, combinando anamnese detalhada, exames endoscópicos e testes de função pulmonar⁷. O uso de biomarcadores inflamatórios, como a dosagem de IgE total e específica, pode auxiliar na diferenciação entre fenótipos distintos da doença⁷. Além disso, exames de imagem, como a tomografia computadorizada de seios da face, são essenciais para avaliar a extensão da inflamação e a presença de eventuais complicações⁷.

O manejo da polipose nasal em pacientes com doenças alérgicas é baseado em uma abordagem multimodal, incluindo corticosteroides intranasais, imunoterapia e, em casos refratários, terapias biológicas⁸. O advento de anticorpos monoclonais dirigidos contra citocinas-chave da inflamação Th2 tem mostrado resultados promissores na redução do volume dos pólipos e na melhora dos sintomas⁸. No entanto, a indicação dessas terapias ainda requer individualização, considerando o perfil inflamatório do paciente e a resposta a tratamentos convencionais⁸.

A cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais continua sendo uma opção para pacientes com obstrução nasal severa e falha do tratamento clínico⁹. Entretanto, a taxa de recorrência dos pólipos em pacientes com doenças alérgicas permanece alta, especialmente na ausência de controle adequado da inflamação sistêmica⁹. Nesse contexto, estratégias terapêuticas combinadas, associando cirurgia, controle ambiental e terapia biológica, podem representar o futuro do manejo dessa condição⁹.

A relação entre polipose nasal e doenças alérgicas é complexa e multifatorial, envolvendo interações entre predisposição genética, disfunção imunológica e fatores ambientais¹⁰. A compreensão aprofundada desses mecanismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais eficazes, visando a melhora do prognóstico e da qualidade de vida dos pacientes¹⁰. O avanço nas terapias imunomoduladoras e a identificação de novos biomarcadores podem representar uma mudança de paradigma no tratamento dessa condição inter-relacionada¹⁰.

OBJETIVOS

Investigar a relação entre pólipos nasais e doenças alérgicas, analisando os mecanismos imunológicos subjacentes, a sobreposição clínica dessas condições e as estratégias terapêuticas mais eficazes para o manejo dos pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os principais mecanismos inflamatórios envolvidos na patogênese da polipose nasal em pacientes alérgicos.

Analizar a influência da resposta Th2 na progressão da polipose nasal.

Examinar os impactos clínicos da coexistência de pólipos nasais e doenças alérgicas.

Discutir as abordagens terapêuticas, incluindo corticosteroides, imunoterapia e terapias biológicas.

Explorar perspectivas futuras na personalização do tratamento da polipose nasal em pacientes com doenças alérgicas.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa, na qual foram analisados os principais aspectos da relação entre pólipos nasais e doenças alérgicas, analisando os mecanismos imunológicos subjacentes, a sobreposição clínica dessas condições e as estratégias terapêuticas mais eficazes para o manejo dos pacientes dos últimos anos. O início do estudo foi realizado com treinamento teórico utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, sciELO e Medline, utilizando os descritores: “Pólipos nasais” AND “Doenças alérgicas” OR “Inflamação crônica” OR “Imunoterapia” OR “Biomarcadores” nos últimos anos. Por ser uma revisão narrativa, este estudo não possui riscos.

Bases de dados: Esta revisão incluiu estudos nas bases de dados MEDLINE – PubMed (National Library of Medicine, National Institutes of Health), COCHRANE, EMBASE e Google Scholar.

Os critérios de inclusão aplicados na revisão analítica foram estudos de intervenção humana, estudos experimentais, estudos de coorte, estudos de caso-controle, estudos transversais e revisões de literatura, editoriais, relatos de caso e apresentações de pôster. Também foram incluídos apenas estudos escritos em inglês e português.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A fisiopatologia dos pólipos nasais no contexto das doenças alérgicas envolve uma interação complexa entre respostas imunes inata e adaptativa.¹¹ Observa-se uma inflamação predominantemente mediada por Th2 tanto nos pólipos nasais quanto nas condições alérgicas, caracterizada por um aumento na presença de eosinófilos e níveis elevados de IL-4, IL-5 e IL-13.¹¹ Essas citocinas desempenham um papel crucial na sustentação do estado inflamatório crônico, promovendo danos epiteliais e remodelação tecidual excessiva.¹² Em particular, a IL-5 é essencial para a sobrevivência e ativação dos eosinófilos, contribuindo para

o espessamento da mucosa e a hiperplasia glandular.¹² A presença de níveis elevados de IgE no tecido polipóide reforça ainda mais a hipótese de uma resposta inflamatória impulsionada por alergia, sugerindo uma ligação direta entre atopia e polipogênese.¹²

A disfunção da barreira epitelial nasal é outro fator crítico na persistência da inflamação e formação de pólipos.¹³ Pacientes com rinite alérgica e polipose nasal frequentemente apresentam integridade epitelial reduzida, facilitando a penetração de alérgenos e patógenos microbianos.¹³ Essa permeabilidade aumentada permite uma exposição persistente a antígenos, levando a uma ativação imune recorrente e inflamação sustentada.¹³ Além disso, as células epiteliais no tecido polipóide apresentam expressão aumentada de TSLP (linfopoietina estromal tímica), que ativa células dendríticas e amplifica ainda mais a resposta imune Th2.¹⁴ O papel dos alérgenos na exacerbação desse processo é evidente, pois a exposição a alérgenos ambientais comuns, como ácaros e pólen, está associada ao crescimento aumentado dos pólipos e à gravidade dos sintomas.¹⁴

A presença de biofilmes e colonização microbiana crônica nos pólipos nasais sugere um componente infeccioso secundário contribuindo para a persistência da doença.¹⁵ Biofilmes bacterianos, particularmente aqueles formados por **Staphylococcus aureus**, são frequentemente detectados no tecido polipóide e têm sido implicados na amplificação da resposta inflamatória.¹⁵ A secreção de superantígenos por **S. aureus** pode induzir uma ativação policlonal robusta das células T, exacerbando ainda mais a infiltração eosinofílica local e a produção de citocinas.¹⁵ Esse processo pode explicar por que alguns pacientes com pólipos nasais experimentam exacerbações frequentes apesar da terapia médica convencional.¹⁶ A identificação de elementos fúngicos no tecido polipóide também levantou questões sobre o papel da colonização fúngica na inflamação nasal crônica, embora seu significado clínico permaneça controverso.¹⁶

A susceptibilidade genética parece ser um fator determinante no desenvolvimento tanto dos pólipos nasais quanto das doenças alérgicas.¹⁷ Vários estudos de associação genômica identificaram polimorfismos em genes relacionados à regulação imune e à função epitelial que estão associados a um risco aumentado de formação de pólipos.¹⁷ Variantes nos genes IL33 e TSLP, envolvidos na iniciação da inflamação do tipo 2, foram encontradas em pacientes com polipose nasal grave.¹⁷ Além disso, a predisposição genética pode influenciar a resposta ao tratamento, com certos polimorfismos correlacionando-se com resistência aos corticosteroides e maior probabilidade de recorrência dos pólipos.¹⁸

Clinicamente, a sobreposição entre pólipos nasais e condições alérgicas resulta em um fenótipo mais grave.¹⁹ Pacientes com rinite alérgica e polipose nasal concomitante frequentemente relatam obstrução nasal mais pronunciada, anosmia e produção excessiva de muco.¹⁹ Além disso, a asma é significativamente mais prevalente entre esses indivíduos, com estudos mostrando que quase 60% dos pacientes com polipose nasal grave também sofrem de asma.¹⁹ Essa associação levou ao conceito de “doença das vias aéreas unificadas”, em que a inflamação das vias aéreas superiores e inferiores é vista como um continuum, em vez de entidades distintas.²⁰

A diferenciação diagnóstica entre pólipos nasais alérgicos e não alérgicos é essencial para otimizar as estratégias terapêuticas.²¹ A endoscopia nasal continua sendo o padrão-ouro para a visualização das lesões polipóides e avaliação de sua extensão, enquanto técnicas de imagem, como a tomografia computadorizada (TC), são valiosas para avaliar o envolvimento sinusal.²¹ O uso de biomarcadores, como contagem de eosinófilos nasais e níveis séricos de IgE total, pode auxiliar na distinção entre fenótipos alérgicos e não alérgicos.²¹ Além disso, a citologia nasal pode ajudar a diferenciar inflamação eosinofílica versus neutrofílica, orientando abordagens terapêuticas individualizadas.²²

O manejo da polipose nasal em pacientes com doenças alérgicas envolve intervenções tanto farmacológicas quanto cirúrgicas.²³ Os corticosteroides intranasais permanecem a base do tratamento médico, reduzindo a inflamação e retardando a progressão dos pólipos.²³ Corticosteroides sistêmicos são frequentemente utilizados durante exacerbações agudas, mas seu uso é limitado devido aos efeitos colaterais.²³ Nos últimos anos, terapias biológicas direcionadas aos principais mediadores inflamatórios emergiram como uma alternativa promissora para casos refratários.²⁴

Anticorpos monoclonais como dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe demonstraram eficácia na redução do tamanho dos pólipos e no controle dos sintomas em pacientes com inflamação do tipo 2 grave.²⁵ Essas terapias biológicas inibem especificamente as vias de IL-4, IL-5 ou IgE, oferecendo uma abordagem mais direcionada em comparação com os tratamentos tradicionais.²⁵ Ensaios clínicos mostraram reduções significativas na carga de pólipos e melhorias no fluxo nasal e na função olfatória em pacientes tratados com esses agentes.²⁶ No entanto, ainda são necessários dados de longo prazo sobre sua segurança e durabilidade do efeito.²⁶

A imunoterapia com alérgenos (ITA) também tem sido investigada como um possível tratamento para pólipos nasais, particularmente em pacientes com rinite alérgica concomitante.²⁷ Embora a ITA seja eficaz na modificação das respostas alérgicas e na redução dos sintomas de rinite, seu papel na prevenção ou reversão da polipose nasal permanece inconclusivo.²⁷ Alguns estudos sugerem que a imunoterapia subcutânea pode reduzir a necessidade de corticosteroides, mas mais pesquisas são necessárias para estabelecer sua utilidade clínica.²⁷

A cirurgia, principalmente a cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais (CEFS), é indicada para pacientes com obstrução nasal grave ou doença recorrente, apesar do tratamento médico adequado.²⁸ O principal objetivo da CEFS é restaurar a drenagem sinusal e melhorar a administração de medicamentos, em vez de fornecer uma cura definitiva.²⁸ Infelizmente, as taxas de recorrência permanecem altas, especialmente em pacientes com doença alérgica subjacente.²⁹ Isso destaca a necessidade de terapia de manutenção pós-operatória, frequentemente incluindo corticosteroides e agentes biológicos, para prevenir a recidiva da doença.²⁹

CONCLUSÃO

A relação entre pólipos nasais e doenças alérgicas é complexa e multifatorial, envolvendo mecanismos imunológicos, genéticos e ambientais que contribuem para a inflamação crônica das vias aéreas superiores. A predominância da resposta imune do tipo Th2, com aumento da expressão de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13, além da infiltração eosinofílica, reforça a interconexão entre essas patologias. A compreensão desses mecanismos tem permitido a identificação de novos alvos terapêuticos e a individualização das abordagens de tratamento.

O diagnóstico diferencial entre polipose nasal associada ou não a doenças alérgicas é essencial para a definição de estratégias terapêuticas adequadas. Métodos como endoscopia nasal, exames de imagem e biomarcadores inflamatórios têm sido fundamentais para estratificar os pacientes e determinar o melhor manejo clínico. Pacientes com polipose nasal e doenças alérgicas frequentemente apresentam um fenótipo mais grave, com maior comprometimento da qualidade de vida, maior resistência ao tratamento convencional e maior risco de recorrência da doença após intervenções terapêuticas.

O tratamento da polipose nasal em pacientes com doenças alérgicas envolve múltiplas abordagens, desde corticosteroides tópicos e sistêmicos até terapias biológicas direcionadas a vias inflamatórias específicas. O advento dos anticorpos monoclonais, como dupilumabe e mepolizumabe, tem representado uma alternativa promissora para casos refratários, reduzindo o volume dos pólipos e melhorando a função nasal. Além disso, a imunoterapia específica para alérgenos tem sido considerada uma opção complementar em pacientes selecionados, embora seus benefícios na polipose nasal ainda sejam controversos.

A cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais continua sendo uma opção para pacientes com doença severa e falha ao tratamento clínico. No entanto, a alta taxa de recorrência dos pólipos, especialmente em pacientes com doenças alérgicas concomitantes, ressalta a importância da manutenção do tratamento farmacológico após a cirurgia. A necessidade de terapias combinadas, associando controle ambiental, imunomodulação e estratégias cirúrgicas, reforça a necessidade de uma abordagem personalizada no manejo dessa condição.

A influência de fatores ambientais e do estilo de vida na progressão da polipose nasal e sua associação com doenças alérgicas devem ser mais exploradas em estudos futuros. A exposição a poluentes, tabagismo e dietas inflamatórias pode contribuir para a piora do quadro clínico e para a resistência ao tratamento, sendo aspectos relevantes a serem considerados na abordagem multidisciplinar desses pacientes.

O avanço na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e a introdução de novas terapias têm o potencial de transformar o manejo da polipose nasal em pacientes com doenças alérgicas. A personalização do tratamento, baseada no perfil inflamatório e na identificação de biomarcadores específicos, será essencial para otimizar os desfechos clínicos e reduzir a recorrência da doença. O desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, associadas a uma abordagem preventiva e multidisciplinar, poderá melhorar significativamente a qualidade de vida desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):565-572. doi:10.1016/j.jaip.2016.04.012
2. Newton JR, Ah-See KW. A review of nasal polyposis. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(2):507-512. doi:10.2147/tcrm.s2379
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600
4. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult chronic rhinosinusitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):86. doi:10.1038/s41572-020-00228-5
5. DeConde AS, Soler ZM. Chronic rhinosinusitis: Epidemiology and burden of disease. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30(2):134-139. doi:10.2500/ajra.2016.30.4297
6. Lam K, Schleimer R, Kern RC. The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Review of Current Hypotheses. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(7):41. doi:10.1007/s11882-015-0540-2
7. Tan BK, Li QZ, Suh L, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1198-1206.e1. doi:10.1016/j.jaci.2011.09.011
8. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: Inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(4):728-732. doi:10.1016/j.jaci.2011.07.049
9. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1449-1456.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1324
10. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, Van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE-antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):607-614. doi:10.1067/mai.2001.114708
11. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(1):110-116.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.960
12. Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):1024-1031.e14. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.044
13. Han JK, Bachert C, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019;394(10209):1638-1650. doi:10.1016/S0140-6736(19)31881-1
14. Hopkins C, Philpott C, Crowe S, et al. Identifying the research priorities of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2019;57(5):394-402. doi:10.4193/Rhin19.018
15. Rudmik L, Smith TL. Economic evaluation of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(3):605-612. doi:10.1016/j.otc.2010.02.016
16. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Laryngoscope.* 2015;125(7):1547-1556. doi:10.1002/lary.25180

17. Soler ZM, Hyer JM, Ramakrishnan VR, et al. Identification of chronic rhinosinusitis phenotypes using cluster analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(5):399-407. doi:10.1002/alr.21489
18. Stevens WW, Ocampo CJ, Berdnikovs S, et al. Cytokines in chronic rhinosinusitis role in eosinophilia and aspirin-exacerbated respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):682-694. doi:10.1164/rccm.201503-0585OC
19. DeMarcantonio MA, Han JK. Nasal polyps: Pathogenesis and treatment implications. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;53(1):145-155. doi:10.1016/j.otc.2019.09.007
20. Peters AT, Spector S, Hsu J, et al. Diagnosis and management of rhinosinusitis: A practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113(4):347-385. doi:10.1016/j.anai.2014.07.025
21. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(3):213-739. doi:10.1002/alr.22741
22. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): pooled analysis of two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials.
23. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. The efficacy and safety of dupilumab in patients with nasal polyposis: Results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):725-735. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.010
24. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-1070.e3. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.024
25. DeConde AS, Mace JC, Alt JA, et al. Investigation of a symptom-based subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using cluster analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(4):389-397. doi:10.1002/alr.22277
26. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58(Suppl S29):1-464. doi:10.4193/Rhin20.600.
27. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, et al. The efficacy and safety of dupilumab in patients with nasal polyposis: Results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):725-735. doi:10.1016/j.jaci.2019.12.010.
28. Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, et al. Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1061-1070.e3. doi:10.1016/j.jaip.2016.11.024.
29. DeConde AS, Mace JC, Alt JA, et al. Investigation of a symptom-based subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis using cluster analysis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(4):389-397. doi:10.1002/alr.22277.
30. Souza BB, Serra MF, Dorgam JV, et al. Polipose nasossinusal: doença inflamatória crônica evolutiva? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2003;69(5):590-595. doi:10.1590/S0034-72992003000500010.