

Sara Costa Gomes

Análise da cinética olfatória em pacientes portadores de rinossinusite crônica com polipose nasal tipo-2 submetidos à cirurgia Reboot

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Richard Louis Voegels

Coorientador: Prof. Dr. Claus Bachert

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Sara Costa Gomes

Análise da cinética olfatória em pacientes portadores de rinossinusite crônica com polipose nasal tipo-2 submetidos à cirurgia Reboot

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutora em Ciências

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Richard Louis Voegels

Coorientador: Prof. Dr. Claus Bachert

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gomes, Sara Costa
Análise da cinética olfatória em pacientes
portadores de rinossinusite crônica com polipose
nasal tipo-2 submetidos à cirurgia Reboot / Sara
Costa Gomes. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Otorrinolaringologia.
Orientador: Richard Louis Voegels.
Coorientador: Claus Bachert.

Descritores: 1.Anosmia 2.Olfato 3.Pólipos nasais
4.Transtornos do olfato 5.Procedimentos cirúrgicos
nasais 6.Sinusite

USP/FM/DBD-269/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“[...] focar no processo e confiar no trabalho duro [...]”

Kobe Bryant, ala-armador do Los Angeles Lakers, NBA

À **Nair**, meu coração fora do meu peito;
À **Beatriz**, primeira e eterna professora;
A **José**, que nunca largou minha mão;
A **Eduardo**, meu irmão, melhor cunhado.
A **Maurits**, melhor escolha da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Richard Louis Voegels**, grande orientador e amigo, que me incentiva desde o princípio com palavras de otimismo, ânimo, alegria e bons exemplos. Serei eternamente grata pelas portas que se abriram a partir de ti. Obrigada pela confiança em mim. Esteja certo do quanto tenho orgulho de fazer parte do Grupo de Rinologia USP.

Ao **Prof. Dr. Claus Bachert**, um presente em minha vida, jamais terei palavras suficientes para agradecer tudo que fez por mim, como um verdadeiro pai teria feito. Espero lhe trazer ainda muito orgulho, seguindo tudo que me ensinou sobre a medicina e sobre a vida.

Ao **Prof. Dr. Amaro Neto**, pela amizade, orientações e apoio, me incentivando a buscar tudo o que almejei e sendo um exemplo de dedicação ao trabalho.

Às secretárias da Pós-Graduação USP **Marilede e Luci**, pela eficácia, orientações e paciência com todas minhas dúvidas durante esses anos.

Às bibliotecárias da Faculdade de Medicina USP **Isabel, Erinalva e Marinalva**, agradeço todas as aulas e cursos, além das sessões particulares de orientação, ministrados com tanto carinho por todas. Ao bibliotecário da FORL **Adilson**, obrigada pela orientação na revisão da literatura desde o princípio.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela oportunidade excepcional de pesquisa e estudo na Bélgica. Obrigada por terem me escolhido e apoiado com as bolsas internacional e nacional.

A meu amigo **Orlando Farias**, por ser o melhor amigo, médico, militar e dançarino que eu poderia ter. Você está comigo onde quer que eu vá.

Ao meu querido **Alberto**, meu irmão mexicano, eu lembro de você e meu coração já começa a sorrir (a gargalhar, na verdade). Vamos nos seguir pelo mundo a fora, meu irmão...

À doce **Maíra**, agradeço a Bélgica por ter nos unido, pois no Brasil seria difícil nos

conhecer! São tantas boas lembranças com você, e tantas ainda por vir...obrigada também por me trazer a amizade **de Talu** (sim, minha amiga!).

Ao **Paddy**, o melhor indiano e uma das melhores pessoas que conheci. Conseguimos publicar artigo, estrelar em filme belga, cozinhar, cantar, fotografar, modelar... Sem você o mundo seria mais triste.

A meu querido **Jef**, meu primeiro amigo belga, não consigo listar tudo que você me ensinou, me incentivou e me ajudou a conquistar. Meu refúgio no português, meu companheiro de pintura, de desenho, na cultura belga, no estrelar do cinema, na meia maratona. Obrigada por me escolher.

À **Alexandra**, minha eterna filha, minha primeira amiga na Bélgica. A vida realmente queria nos unir. E foi perfeito, do início até hoje...porque nossa ligação não terá fim. Minha energia redobra tendo você por perto, com sua alegria sem fim!

À **Keylla**, menina guerreira, que história! São tantas dicas que já me deu que vou ter que passar a vida te oferecendo consultas de graça, para que você tenha sempre esta energia.

Aos meus vizinhos universitários **Daniel, Ilaria, Alicia**. Que alegria nossas viagens juntos, trocas de ideias e cultura, danças, treinos de musculação, drinks e comidas italianas e espanholas. Somos latinos e temos muito orgulho disso!

Às minhas vizinhas **Jennie e Rosa**, representantes da Índia e Espanha, que energia! São por causa de pessoas como vocês que eu repito todos os dias: como eu tenho sorte de encontrar pessoas tão sensacionais na vida!

A todos amigos do international PhD Community **Michael, Ana Lydia, Alex, Amaury, Kartik, Robin, Svieta, Sergio, Marco, Laura, Ines, Bea, Diego, Rejish, Juan e Wojciech**. Vocês fizeram meu ano muito mais feliz! Vejo vocês pelo mundo!

A todos **funcionários do Hospital Universitário de Gent**, os quais me acolheram com tanto amor e cuidado o ano inteiro, principalmente às circulantes de centro cirúrgico que me

traziam waffles e massageavam meus torcicolos após cirurgias. Agradeço também às funcionárias da cantina, que sempre sorridentes me davam boas sugestões de como montar meu sanduíche para almoço.

À **Prof. Dr. Els De Leenheer**, pelo seu carinho e atenção desde o primeiro momento em que me viu, se importando até mesmo em enviar presentes a minha família.

Ao **Prof. Dr. Thibaut Van Zele**, que me ensinou tanto em cirurgias nasais e base de crânio, em consultas, nos meus artigos, em ideias.

Ao **Prof. Dr. Philippe Gevaert**, pelas conversas, pelas orientações, pela gentileza nas palavras desde o primeiro dia. Por ter sempre um tempo para me orientar sobre a ciência e sobre a vida.

À **Anne-Sophie Eeckels**, a melhor fellowship em rinologia, mãe maravilhosa de dois bebês lindos e uma verdadeira amiga.

Ao **Frederic Acke**, obrigada pelos jantares maravilhosos e pela gentileza de sempre. Você é uma grande inspiração como doutor.

À **Laura Decraene**, uma residente ímpar em otorrinolaringologia, artista plástica, cozinheira e atleta. Que sorte a minha te ter em companhia na rotina hospitalar.

Às enfermeiras **Ellen, Patricia, Rien e Kimbry**, que alegria poder trabalhar com vocês na policlínica do hospital. Sempre eficientes, alegres, pacientes. Aprendi muito além de medicina, tendo vocês por perto. Agradeço também à **Lara Derycke**, pelo auxílio na reta final da pesquisa.

A todos **funcionários do Medical Research Building II**, principalmente a **Vincent e Tanja**, recepcionistas que se tornaram verdadeiros amigos para um bom café. Que prazer em tê-los comigo todos os dias.

Ao **Tim Delemarre**, obrigada pela companhia diária nas pesquisas do laboratório, pelos almoços, pelos cafés na hora de sono nas tardes, pelas dicas de circuitos de corrida, pelas

dicas de viagem, pela aula de golfe, pelo badminton, pela orientação em estatística e pela parceria no artigo.

À **Nan Zhang**, um exemplo não apenas de pesquisadora, como também de elegância e de extremo bom-humor em qualquer situação. Obrigada pelos maravilhosos jantares e acolhimento.

A **Gabriële Holtappels**, obrigada por me guiar no laboratório desde o princípio, me ajudar nos projetos e na língua holandesa. Obrigada pelo ciclismo, pelo minigolfe, pelos drinks, por dividir comigo suas histórias e por torcer por minhas vitórias.

À **Sharon**, todos os dias tomo meu café olhando as fotos do laboratório na caneca que fez para mim. Obrigada pelo carinho e cuidado comigo.

À **Zhaofeng Xu**, pelos quitutes chineses que trazia para o laboratório para eu provar. Por ser um exemplo de pesquisadora e se dedicar à ciência, mesmo tão jovem. Por me ajudar na coleta das amostras. Por me se lembrar de mim e trazer lembranças da Islândia. Por me introduzir o hábito dos chás.

Ao **Carlo Cavaliere**, meu colaborador italiano, agradeço pelo nosso trabalho em equipe, pela espontaneidade, pelas piadas, pelas dicas na Itália!

À minha família materna **Costa, Jorge, Tadeu, João Batista, Vinícius, Vanessa, Isabela, Matheus, Mariana, Ana Célia, Beatriz, Júlia, Clara, Vico, Veta, Andrea, Rose, Maria**. Vocês são meu sangue, e o que eu mais quero é dar orgulho a vocês. Obrigada por cuidarem de mim, serem meu berço, meu porto-seguro e minha felicidade. Agradecimentos especiais à **Conceição** e à **Rosário**, por serem minhas segundas mães.

A todos de minha família paterna **Gomes**, meu jeitinho italiano. Beijos especiais à vovó **Nayr**, cuja doçura do olhar nunca se apaga de minha memória.

Ao irmão do coração **Matheus O.**, você é parte da nossa família. E te amamos demais!

À minha nova família holandesa **Ter Haar, Bas, Maaïke, Peter, Cato and Debbie**.

Obrigada por me acolherem como filha e como irmã. Que sorte a minha ter essa família tão divertida, criativa, amorosa e estudiosa! Tenho muito ainda a aprender (e festejar) com vocês.

Aos meus sobrinhos emprestados **Vitor, Eduarda e Carolina**. Eu tenho orgulho de todos vocês, do que cada um é, do que se tornaram e já conquistaram.

À minha querida secretária, instrumentadora e amiga **Alexandra**, que sempre me incentivou e me ajudou na minha agenda com horários e viagens malucas, fazendo tudo se encaixar e ser possível!

À **Luana e Aline**, pelas comidinhas e doces mais sensacionais de Niterói! Obrigada pelo carinho de sempre comigo. Pequenas coisas sempre fazem grandes diferenças num dia difícil.

Aos amigos da equipe de otorrinolaringologia e cirurgia buco-maxilo-facial do Hospital Adão Pereira Nunes, **Sabrina, Ignácio, Myrna, Fernando, Mariana, Tuany, Alice, Rodrigo, Bruno, João, Vanessa, Fernandinha e Carla**. Vocês são incríveis, quero levar vocês para vida! E tenho certeza que assim será.

Aos amigos da UFJF **Lara, Luísa, Lara, Amanda, Ju**. Vocês são minhas amigas para a eternidade. Todas minhas melhores lembranças estão guardadas com vocês. Por favor, me relembrem de todas as memórias no futuro ao estarmos bem velinhas, quando eu não estiver bem da memória.

Aos professores da **Universidade Federal de Juiz de Fora**, minha universidade mineira do coração. Agradeço a todos que já me lecionaram da Faculdade de Medicina, Faculdade de Educação, Faculdade de Direito, Faculdade de Letras. Vocês me tornaram quem sou hoje, muito além de médica. Especiais agradecimentos à **Prof. Leticia Baraky**, que me incentivou a tornar-me otorrinolaringologista, e ao **Prof. Chehuen**, que me introduziu ao maravilhoso mundo da metodologia científica.

A todos amigos, staffs do Hospital da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro,

Roberta, Patrícia F., Janini, Rosane, Wallace, Daniela, Luiz, Patrícia B., Fernanda, Eduardo; aos anestesistas **Ari, Raquel e Eliane;** ao cirurgião plástico **Marcelo** e cirurgião de cabeça e pescoço **Guilherme**. Agradeço infinitamente a paciência, a amizade e o apoio. Eu posso dizer que eu tive a melhor residência em otorrinolaringologia, indubitavelmente, por causa de vocês.

Aos amigos residentes do HPMERJ, **Natashi, Luiza, Thamiris, Gabriela, Thaís, Cristiane, Magno e João Gabriel**. Vocês fizeram minha especialização mais leve e feliz. Verdadeiros irmãos e irmãs nessa fase tão exaustiva de nossa carreira.

Aos amigos residentes e staffs do Hospital Naval Marcílio Dias, **Alvim, Luiz, Eduardo, Cláudia, Lana, Thompson, Camila, Cora, Elisa, Luiz Lira, Camilo, Alexandre, Laura, Juliana, Isabela M., Lívia, Marcelo, Isabela T., Fabrícia, Larissa, Ju, Bernardo, Sabrina, Diogo**. Que fase sensacional em minha vida. Tudo valeu a pena só porque encontrei e (sobre)vivi com vocês!

Aos amigos de São Paulo, do HC-USP Covid e do doutorado **Victor, Carolina, Aline, Amanda, Bruno, Gilvan**. Melhores pessoas para enfrentarmos essa fase tão difícil de pandemia. Deus nos coloca junto das pessoas boas de coração para nos fortalecer e nos alegrar.

Ao meu professor de violino **Henrique**, obrigada pela paciência, incentivo e afago musical num ano tão difícil de pandemia. Agradeço pelas piadas e memes também.

Aos amigos do Ambulatório da Criança e Prefeitura de Guarulhos **Fernanda, Priscila, Érika, Andrea e Shirley**. Foi uma honra passar um ano ao lado de vocês nessa luta, que seres iluminados vocês são. Continuem a ser esses pontos de luz nos caminhos das nossas crianças.

Ao meu motorista **Marcelo**, que sempre me buscou com segurança nos dias exaustivos de trabalho, onde quer que eu estivesse. Obrigada por sempre entender meu cansaço.

À **Patrícia Alvim**, minha primeira professora no mundo da fotografia, passarela e etiqueta.

Aos amigos do mundo Miss e meu eterno missólogo **Diley**. Quanta coisa aprendemos juntos, como nos tornamos pessoas melhores, mais comunicativas e sociáveis! Obrigada pela amizade e pelo crescimento em parceria!

À **Rádio Bandeirantes**, foi um prazer fazer parte dessa equipe que leva informação de qualidade ao Brasil e ao mundo!

À todas as cidades e países em que morei, **Cataguases, Viçosa, Juiz de Fora, Niterói, Rio de Janeiro, São Paulo, Guarulhos, Gent e Bruxelas**. Hoje eu vejo a vida muito maior, com a mente muito mais aberta. Não enxergo o feio, não determino o errado, não entendo o longe. Tudo tem sua própria cultura e seu jeitinho. Cabe a nós respeitar e tirar o melhor de cada um e de cada situação.

Nair, espero que você saiba que tudo que eu faço é por você e por causa de você. Eu não seria nem 1% do que sou hoje se você não fosse meu espírito protetor, que me acompanha a tantos milênios. Você me salvou e me salva a cada dia.

Beatriz, espero que você tenha ciência que todas minhas conquistas também são suas. São mais suas que minhas. Partindo desde a vida que você me deu até todos os recursos materiais, educação e carinho que eu precisava para chegar até aqui.

José, eu sei que ninguém vai me amar mais do que você. Você é o fã número 1 de suas filhas, e sempre está aplaudindo da primeira fileira da arquibancada. Minha autoconfiança hoje vem do carinho extremo que sempre recebi de ti.

Eduardo, eu não poderia ter pedido um chefe, um instrutor cirúrgico, um amigo, um irmão, um sócio, um cunhado melhor do que você. Ninguém no mundo tem tanta “sorte” como você e eu temos!

Maurits, essa é mais uma das nossas conquistas juntos, de tantas outras que estão por vir! Te prometo que comemoraremos cada uma delas com todo meu entusiasmo, sempre! Obrigada por me escolher, assim como eu te escolho todos os dias.

Sara Costa Gomes contou com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) – CNPJ 00.889.834/0001-08, Brasil; modalidade Doutorado Sanduíche no exterior, no âmbito do PRINT – Programa institucional de internacionalização, nº 41/2017, Código financeiro 001, número do processo 88887.570290/2020-00, 6685; e modalidade nacional Programa CAPES DS (Demanda Social) para Doutorado, processo 88887.687165/2022-00.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Universidade de São Paulo. Sistema Integrado de Bibliotecas.

Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver).

Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso.

3a ed. São Paulo: SIBi/USP; 2016. (Cadernos de estudos; 9).

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	
NORMALIZAÇÃO ADOTADA.....	
SUMÁRIO.....	
LISTA DE ABREVIATURAS.....	
RESUMO	
ABSTRACT	
1 INTRODUÇÃO	24
2 OBJETIVOS	27
2.1 Retrospectivo.....	27
2.2 Prospectivo.....	27
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	28
3.1 Rinossinusite Crônica.....	28
3.2 Fenótipo: Rinossinusite crônica com polipose nasal	29
3.3 Endótipos de rinossinusite crônica.....	31
3.4 Inflamação tipo-2 e biomarcadores	32
3.5 Terapia atual e futura para polipose nasal.....	35
3.6 Biológicos	39
3.7 Cirurgia Sinusal Endoscópica	42
3.8 “Mucosal concept” ou conceito de mucosa.....	44
3.9 Cirurgia Reboot.....	45
3.10 Conceito de modificação de doença.....	48
3.11 Disfunção olfatória e terapia	48
3.12 Sniffin’ Sticks Teste.....	49
3.13 Cinética Olfatória.....	52
3.14 Biópsia de mucosa olfatória.....	55

4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	58
4.1	Casuística e seleção de pacientes	58
4.1.1	Estudo retrospectivo.....	58
4.1.1.1	Desenho de estudo.....	63
4.1.2	Estudo prospectivo	64
4.1.2.1	Desenho de estudo.....	65
4.2	Coleta de dados e amostras	65
4.2.1	Estudo retrospectivo.....	65
4.2.1.1	Informações gerais (Patiëntinformatie).....	65
4.2.1.2	Descrição cirúrgica (Chirurgie).....	66
4.2.1.3	Resultados de exames laboratoriais (Labview).....	66
4.2.1.4	Resultados de testes para alergias (Resultaten).....	66
4.2.1.5	Consultas em Otorrinolaringologia (Observaties – NKO Raadpleging).....	66
4.2.1.6	Consultas em Pneumologia (Observaties – Pneumologie)	67
4.2.1.7	Exame de imagem Tomografia Computadorizada e laudo radiológico.....	67
4.2.2	Estudo prospectivo	68
4.2.2.1	Dados em prontuário eletrônico	68
4.2.2.2	Dados em consultas prévias à cirurgia	68
4.2.2.3	Dados provenientes do ato cirúrgico.....	68
4.2.2.4	Amostras cirúrgicas.....	69
4.2.2.5	Dados posteriores à cirurgia.....	69
4.3.1	Processo de amostragem	69
4.3.2	Inclusão	70
4.3.3	Exclusão	70
4.3.4	Método	71
4.3.5	Interpretação de dados clínicos	72

4.3.6	Ética em pesquisa.....	74
4.3.6.1	Bélgica.....	74
4.3.6.2	Brasil.....	74
4.4	Materiais e equipamentos.....	75
4.5	Análise estatística.....	80
4.5.1	Estudo retrospectivo.....	80
4.5.2	Estudo prospectivo.....	80
5	RESULTADOS.....	83
5.1	Estudo retrospectivo.....	84
5.1.1	Pontuação de olfato pré-operatório.....	85
5.1.2	Comparação entre os grupos Reboot e ESS.....	86
5.1.3	Reboot + DRAF III vs. Reboot com acesso aos óstios dos seios frontais ...	87
5.1.4	Pontuação de olfato 3 (Normosmia).....	88
5.1.5	Correlações de fatores.....	89
5.1.6	Recorrência de pólipos.....	89
5.2	Estudo prospectivo.....	90
5.2.1	Estudo piloto.....	91
5.2.2	Mucosa olfatória e inflamação tipo-2.....	92
5.2.3	Cinética olfatória.....	96
6	DISCUSSÃO.....	104
7	CONCLUSÕES.....	114
7.1	Retrospectivo.....	114
7.2	Prospectivo.....	114
7.3	Conclusão final.....	115
8	ANEXOS.....	116
8.1	Projeto submetido ao comitê de ética na Bélgica.....	116

8.2	Documentos: Termos de Consentimento Livre e Esclarecido	143
8.2.1	TCLE: Retrospectivo	143
8.2.2	TCLE: Prospectivo.....	162
8.3	Aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética belga.....	179
9	REFERÊNCIAS	180

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil-salicílico
CC	Chemokines (Quimiocinas)
CCCRC	Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (Teste Olfatório de Connecticut)
COVID-19	Coronavirus-19
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DREA	Doença Respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não-esteroidais
ECP	Proteína Catiônica Eosinofílica
E.g.	Exempli gratia
EPD	Electronic Patient File (Prontuário Eletrônico do Paciente)
ESS	Endoscopic Sinus Surgery (Cirurgia Endoscópica Sinusal)
EVA	Escala Visual Analógica (VAS – Visual Analogue Scale)
FESS	Functional Endoscopic Sinus Surgery (Cirurgia Endoscópica Funcional dos seios)
GCS	Glicocorticosteroides
G-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
GF	Fator de crescimento
Hip/anosmia	Hiposmia/anosmia
HRQoL	Health-related quality of life (Qualidade de vida relacionada a saúde)
IgE	Imunoglobulina-E
IL	Interleucina
INCS	Corticosteroides intranasal
ITA	Imunoterapia para alergia
ITE	Imunoterapia específica

ITSC	Imunoterapia subcutânea
ITSL	Imunoterapia sublingual
LMS	Lund-Mackay Score
LKS	Lund-Kennedy Score
LoS	Loss of Smell (score de perda de olfato)
mAbs	Monoclonal anti-bodies (Anticorpos monoclonais)
NPS	Nasal Polyp Score (Score de Pólipo Nasal)
OMP	Olfactory Marker Protein (Proteína marcadora olfatória)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RM-ANOVA	One-way repeated measures analysis of variance (Análise de Variância de Medidas Repetidas)
RSC	Rinossinusite Crônica
RSCcPN	Rinossinusite Crônica com Polipose Nasal
RSCsPN	Rinossinusite Crônica sem Polipose Nasal
S. aureus	Staphylococcus aureus
SNOT-22	Sinonasal Outcome Test – 22 (Teste de resultado sinonasal – 22)
TC	Tomografia Computadorizada
TCM	Terapia clínica máxima
Th2	T helper 2 (T auxiliar 2)
TDI	Threshold, Discrimination and Identification (Limiar, Discriminação e Identificação)
UPSIT	University of Pennsylvania Smell Identification Test
UZG	Universitair Ziekenhuis Ghent (Hospital Universitário de Gent)
Vs.	Versus

RESUMO

Gomes SC. *Análise da cinética olfatória em pacientes portadores de rinossinusite crônica com polipose nasal tipo-2 submetidos à cirurgia Reboot* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

INTRODUÇÃO: Rinossinusite crônica é uma inflamação da mucosa do nariz e seios paranasais, que ocorre em > 10% dos adultos na Europa e tem um impacto significativo na saúde e qualidade de vida globalmente. Os sintomas comuns incluem hiposmia ou anosmia, congestão, secreção nasal e dor ou pressão facial, com duração de pelo menos 12 semanas. Dentre todos os sintomas que a rinossinusite crônica com pólipos nasais (RSCcPN) pode apresentar, o distúrbio olfatório ocorre em aproximadamente 80% dos casos e é considerado um dos sintomas mais importantes pelos pacientes em consultas de rotina. Neste trabalho, avaliamos a evolução do olfato em pacientes com polipose nasal severa não controlada submetidos à cirurgia Reboot ou à cirurgia endoscópica de rotina, correlacionando com a recorrência de polipose a longo prazo. **CASUÍSTICA E MÉTODOS:** Este estudo se baseia em uma parte retrospectiva, do tipo caso-controle, e uma parte prospectiva do tipo coorte. No estudo retrospectivo, os dados clínicos foram coletados de 168 pacientes com RSCcPN, os quais foram submetidos a pelo menos uma cirurgia dos seios nasais no Hospital Universitário de Gent, Bélgica, entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015. A amostra total foi dividida em grupo Cirurgia Endoscópica Estendida, chamada cirurgia Reboot, com 140 pacientes, e em Cirurgia Endoscópica Funcional dos seios, denominada ESS, com 28 pacientes. Os dados sobre olfato foram coletados dos prontuários do arquivo eletrônico, em Upper Airways Research Laboratory, no Hospital UZ Gent. Os cirurgiões preencheram os prontuários com a descrição da técnica cirúrgica utilizada e com a descrição relatada pelos próprios pacientes sobre seu olfato em porcentagem, durante as consultas pré e pós-operatórias (3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses após). Os intervalos propostos foram 0 (pontuação 0), 1-30% (pontuação 1), 31-70% (pontuação 2), 71-100% (pontuação 3). No estudo prospectivo, coletamos amostras de mucosa olfatória e de pólipos nasais de 16 pacientes com RSCcPN, além amostras de cornetos inferiores de 20 pacientes grupo controle não-RSC, para análise de biomarcadores (IL1- β , IL4, IL5, IL6, IL17, CCL3, CCL4, G-CSF, SE-IgE, total IgE e ECP). Adicionalmente, acompanhamos 12 pacientes com RSCcPN através de Sniffin' Sticks testes para avaliação do olfato, 1-4 dias previamente e 1, 3 e 6 meses posteriormente à cirurgia Reboot. **RESULTADOS:** Retrospectivamente, o sentido do olfato esteve em quase todo período de 2 anos analisado melhor no grupo Reboot. Embora ambos os grupos apresentem resultados similares até 9 meses, após este período, uma ampla diferença foi demonstrada. Diferença prévia vs pós 3 meses para cada grupo, $p < 0.05$; 18 meses pós Reboot vs 18 meses pós ESS, $p = 0.007$; e 24 meses pós Reboot vs 24 meses pós ESS, $p = 0.001$; além disso, em 2 anos de acompanhamento, taxas mais altas de recorrência de pólipos foram descritas no grupo ESS, independentemente do tamanho dos pólipos encontrados (NPS ≥ 1 , $p = 0.038$; NPS > 2 , $p = 0.044$). O estudo prospectivo demonstrou que o tecido olfatório de pacientes com RSCcPN apresenta resposta inflamatória do tipo-2, similar aos tecidos de pólipos nasais. Além disso, demonstramos que houve melhora objetiva olfatória contínua por 6 meses pós Reboot, com melhora significativa em 1 mês de pós-operatório. **CONCLUSÕES:** A cirurgia Reboot melhora significativamente a função olfatória, baseado em acompanhamento retrospectivo de 2 anos e prospectivo de 6 meses. Secundariamente, demonstramos que ocorre inflamação tipo-2 na mucosa olfatória de pacientes com RSCcPN severa e que há maiores taxas de recorrência de pólipos no grupo ESS. Concluimos que a cirurgia Reboot deve ser considerada para pacientes com RSCcPN

severa não controlada para oferecer olfato a longo prazo e status livre de pólipos, especificamente quando houve falha da ESS.

Descritores: Anosmia; Olfato; Pólipos nasais; Procedimentos cirúrgicos nasais; Sinusite; Transtornos do olfato.

ABSTRACT

Gomes SC. *Analysis of olfactory kinetics in patients with type-2 chronic rhinosinusitis with nasal polyposis who underwent Reboot surgery* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

INTRODUCTION: Chronic rhinosinusitis is an inflammation of the mucosa of the nose and sinuses, which occurs in > 10% of adults in Europe and has a significant impact on health and quality of life globally. Common symptoms include hyposmia or anosmia, congestion, nasal discharge, and facial pain or pressure, lasting at least 12 weeks. Among all the symptoms that chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) can present, olfactory dysfunction occurs in approximately 80% of cases and it is considered one of the most important symptoms by patients in routine consultations. In this study, we evaluated the kinetics of smell in patients with severe uncontrolled nasal polyposis who underwent Reboot surgery or routine endoscopic surgery, correlating with long-term polyposis recurrence. **MATERIAL AND METHODS:** This study is based on a retrospective case-control part and on a prospective cohort part. In the retrospective study, clinical data were collected from 168 CRSwNP patients who underwent at least one sinus surgery at the University Hospital of Gent, Belgium, between January 2014 and December 2015. The total sample was separated into Extended Endoscopic Surgery group, called Reboot surgery, with 140 patients, and into functional Endoscopic Sinus Surgery, called ESS, with 28 patients. The data on smell were collected from the medical records of electronic files, in the Upper Airways Research Laboratory, at the Hospital UZ Gent. The surgeons filled in the medical records with the description of the surgical technique and with the description reported by the patients themselves about their sense of smell in percentage, during pre- and postoperative consultations (3, 6, 9 12, 18 and 24 months afterwards). The proposed ranges were 0 (score 0), 1-30% (score 1), 31-70% (score 2), 71-100% (score 3). In the prospective study, we collected olfactory mucosa samples and nasal polyps from 16 patients with CRSwNP, besides inferior turbinate samples from 20 control patients non-CRS, for analysis of biomarkers (IL1- β , IL4, IL5, IL6, IL17, CCL3, CCL4, G-CSF, SE-IgE, total IgE e ECP). We also followed 12 patients with CRSwNP by Sniffin' Sticks tests, 1-4 days before and 1, 3, and 6 months after Reboot surgery, in order to evaluate their sense of smell. **RESULTS:** Retrospectively, the smell was better in almost entire 2-years period in the Reboot group. Although both groups showed similar results up to 9 months, after this period, a wide difference was demonstrated. Difference before vs 3 months post-operative for each group, $p < 0.05$; 18 months post Reboot vs 18 months post ESS, $p = 0.007$; and 24 months post Reboot vs 24 months post ESS, $p = 0.001$; moreover, at timepoint 2 years, higher rates of polyp recurrence were described in ESS group, regardless of the size of the polyps (NPS ≥ 1 , $p = 0.038$; NPS > 2 , $p = 0.044$). The prospective study demonstrated that the olfactory tissues of CRSwNP patients present type-2 inflammation, similarly to nasal polyps. In addition, we demonstrated that there was continuous objective olfactory improvement for 6 months post-Reboot, with significant improvement at 1 month post-operatively. **CONCLUSIONS:** Reboot surgery significantly improves olfactory function, based on 2-year retrospective and 6-month prospective follow-ups. Secondly, we demonstrated that type-2 inflammation occurs in the olfactory mucosa of CRSwPN patients and that there are higher rates of polyp recurrence in ESS group. We concluded that Reboot surgery should be considered in patients with severe uncontrolled CRSwNP in order to provide long-term sense of smell and polyp-free status, especially when ESS failed.

Descriptors: Anosmia; Nasal polyps; Nasal surgical procedures; Olfaction disorders; Sinusitis; Smell.

1 INTRODUÇÃO

A rinossinusite crônica (RSC) é uma inflamação da mucosa do nariz e seios paranasais, que ocorre em > 10% dos adultos na Europa, em aproximadamente 4% globalmente e tem impacto significativo na saúde geral e na qualidade de vida em todo o mundo. Os sintomas comuns incluem hiposmia ou anosmia, congestão, secreção nasal e dor ou pressão facial, com duração de pelo menos 12 semanas (Bachert, Marple et al. 2020, Passali, Passali et al. 2022). Fenotipicamente, a RSC é diferenciada em RSC sem pólipos nasais (RSCsPN) e RSC com pólipos nasais (RSCcPN), tendo esta última uma prevalência entre 2,1% (França) e 4,3% (Finlândia) na Europa (Khan, Vandeplas et al. 2019). Dados de prevalência de RSC e RSCcPN no Brasil são escassos. Na cidade de São Paulo a prevalência de RSC é de 5,51%, o que representa mais de 500.000 indivíduos do município mais populoso do país (Pilan, Pinna et al. 2012).

A disfunção olfatória é um sintoma muito comum em pacientes com RSC, variando em frequência de 56 a 74%. Em pacientes com RSCcPN, 64% dos indivíduos apresenta algum tipo de comprometimento, sendo 42% anosmia, 10% hiposmia e 12% cacosmia (Passali, Passali et al. 2022). Recente revisão sistemática evidenciou prevalência de disfunção olfatória na RSC de 30,0% pelo Teste de Identificação do Olfato Breve, 67,0% pelo Teste de Identificação do Olfato de 40 itens e 78,2% pelo score total TDI do Sniffin' Sticks teste (Kohli, Naik et al. 2017). Segundo o European Position Paper 2020 (EPOS 2020), para pacientes com RSCcPN, a disosmia é o sintoma em segundo lugar entre todos os sintomas nasais, considerando-se amostras populacionais provenientes de ambulatórios ou pacientes submetidos a cirurgia nasal (aproximadamente 90% de prevalência deste sintoma em ambos os grupos, perdendo apenas para o sintoma de obstrução nasal) (Fokkens, Lund et al. 2020).

A inflamação do tipo-2 na mucosa respiratória da RSCcPN está associada às citocinas IL-4, IL-5, IL-13 e a células como mastócitos, eosinófilos e linfócitos (Tomassen, Vandeplass et al. 2016, Bachert, Zhang et al. 2018). RSCcPN grave ou severa é definida como sendo "bilateral, com uma pontuação de pólipos nasal (NPS) de pelo menos 4 de 8 pontos e sintomas persistentes, incluindo perda do olfato e/ou paladar, obstrução nasal, secreção e/ou gotejamento pós-nasal e dor facial ou pressão, com a necessidade de tratamento extra para complementar os corticosteroides intranasais" (INCSs). RSCcPN não controlada ou descontrolada é definida como "persistente ou recorrente apesar do tratamento de longo prazo com INCSs e tendo recebido pelo menos 1 curso de corticosteroides sistêmicos nos 2 anos anteriores (ou tendo uma contraindicação médica ou intolerância a corticosteroides sistêmicos) e/ou cirurgia nasossinusal anterior (a menos que tenha contraindicação médica ou paciente não queira se submeter a uma cirurgia)". RSCcPN com doença comórbida é definida como "doença de pólipos nasal com outra doença inflamatória tipo-2 coexistente, como asma, doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), dermatite atópica/eczema, rinite alérgica, urticária, alergia alimentar ou esofagite eosinofílica" (Bachert, Han et al. 2021).

Nos últimos anos, terapias como os biológicos e a cirurgia Reboot têm alcançado papéis importantes para o controle da inflamação. Em alguns casos selecionados de RSCcPN severa não controlada, além da terapia médica e cirúrgica regular, o uso de anticorpos monoclonais anti-receptor IL-4 α , anti-IgE e anti-IL-5 foi introduzido com resultados significativos, conforme demonstrado por ensaios de fase III, incluindo melhora no sentido do olfato (Bachert, Han et al. 2019). Por um lado, biológicos antagonizam especificamente as citocinas inflamatórias do tipo-2, bem conhecidas por orquestrar a inflamação na RSCcPN (Bachert, Han et al. 2019, Gevaert, Omachi et al. 2020). Por outro lado, a abordagem Reboot, que é uma remoção completa da mucosa doente dos seios paranasais, reduz significativamente a recorrência de pólipos nasais na RSCcPN tipo-2 por pelo menos 30 meses de pós-operatório,

em comparação com a abordagem atual de preservação da mucosa (Alsharif, Jonstam et al. 2019).

Diversos autores se empenharam em explicar a evolução do olfato após terapias específicas para RSCcPN, como através de biológicos ou cirurgia endoscópica sinusal clássica, descrevendo assim a cinética olfatória relacionada a cada um deles. O tratamento com dupilumabe melhora a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e o sentido do olfato (Bachert, Zinreich et al. 2020), assim como a cirurgia funcional endoscópica dos seios nasais (ESS) melhora significativamente a função olfatória severamente prejudicada em pacientes com RSCcPN (Federspil, Wilhelm-Schwenk et al. 2008). No entanto, ainda não existia nada claro na literatura descrevendo como é a cinética da função olfatória após a cirurgia Reboot para polipose nasal.

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são:

2.1 Retrospectivo

- a) Primário: Avaliar a evolução do olfato pós cirurgias Reboot e ESS a longo prazo (2 anos);
- b) Secundário: Avaliar a recorrência de pólipos nasais em cada técnica cirúrgica a longo prazo (2 anos).

2.2 Prospectivo

- c) Primário: Avaliar a evolução do olfato pós cirurgia Reboot a médio prazo (6 meses);
- d) Secundários: Definir presença de inflamação tipo-2 em mucosa olfatória de RSCcPN severa; comparar os marcadores da mucosa olfatória de RSCcPN severa a marcadores de pólipos nasais e de cornetos inferiores de pacientes controles; correlacionar os biomarcadores com a evolução clínica olfatória e gustatória.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Rinossinusite Crônica

Bachert et al. (2012) relataram que a fenotipagem da RSC foi confirmada por estudos imuno-histoquímicos, identificando o TGF- β como o principal regulador de remodelação da doença. Já a endotipagem, baseia-se nos padrões inflamatórios, dependendo de presença proeminente de citocinas de células T auxiliares, como a interleucina-5, e da presença de IgE contra enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*.

Khan et al. (2019) realizaram um estudo multicêntrico sobre RSC denominado Global Allergy and Asthma European Network (GALEN), uma coorte com 869 pacientes (237 RSCsPN, 445 RSCcPN, 187 controles) para identificação de endótipos, do curso natural da doença, de seu impacto na qualidade de vida relacionada à saúde, da incidência de comorbidades e de tratamentos médicos e cirúrgicos. Foi demonstrado que comorbidades como asma, alergia, eczema, alergia alimentar, urticária e doença pulmonar obstrutiva crônica foram significativamente mais frequentes em pacientes com RSC. História de cirurgia nasossinusal prévia foi significativamente mais comum em pacientes com RSCcPN.

Bachert et al. (2020) atualizaram a prevalência da RSC, relativamente comum, ocorrendo em >10% da população adulta na Europa e nos EUA na forma de dois fenótipos: RSC sem pólipos nasais e com pólipos nasais. Ambos os tipos são caracterizados por um espectro de sintomas, embora sejam a dor facial e a perda do olfato os mais significativos. Com base no crescente conhecimento sobre a fisiopatologia e os principais mediadores, levando à endotipagem da doença, os autores relatam que a terapêutica medicamentosa e cirúrgica experimentou enorme progresso nos últimos anos, através dos biológicos e da cirurgia estendida

para pacientes elegíveis.

3.2 Fenótipo: Rinossinusite crônica com polipose nasal

Tao et al. (2018) apresentaram um estudo retrospectivo onde o objetivo foi desenvolver modelos de predição pós-operatório para RSC não controlada. Eles referem que até então o European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) apresentava dados limitados quanto à porcentagem de controle pós-operatório. Nesta série de casos, 136 pacientes, submetidos à cirurgia endoscópica nasal em até 1 ano antes do estudo, foram recrutados para acompanhamento clínico. Destes, 47,8% dos pacientes tinham RSC controlada, 22,1% parcialmente controlada e 30,1% não controlada. Os fatores de risco para RSC não controlada foram eosinofilia tecidual (OR: 12,96, $p = 0,001$), eosinofilia sanguínea (OR: 4,56, $p = 0,003$), tomografia computadorizada (TC) com alta pontuação Lund-Mackay (LM) ≥ 15 (OR: 15,50, $p < 0,001$), doença bilateral, asma e rinite alérgica.

Grayson et al. (2018) propuseram três principais fenótipos para a RSC, ao afirmar que a fenotipagem tradicional dividida em RSC com pólipos e RSC sem pólipos nasais possui limitações significativas. Os autores discursaram sobre a diferenciação em Doença atópica do compartimento central, RSC eosinofílica e RSC não eosinofílica, o que permitiria maior eficiência e eficácia nas terapias, além de melhor análise dos resultados terapêuticos.

Chen et al. (2020) realizaram uma revisão sistemática para determinar a epidemiologia e carga clínica da RSCcPN, além de descrever como a adição de biológicos alterou a história natural deste fenótipo. A prevalência de RSCcPN foi de 1 a 2,6%, além de ser mais comum em homens. Asma, alergia e rinite alérgica foram as comorbidades mais comuns. Asma, polimorfismos genéticos, idade e eosinofilia foram os fatores de risco mais encontrados. Biológicos, como dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe, e terapias sem biológicos, como

com corticosteroides ou antibióticos, cirurgia ou dessensibilização à aspirina, obtiveram diferentes níveis de melhora clínica, com eficácia variável. Nenhum estudo comparou diretamente os biológicos quanto à eficácia. Mesmo com toda gama terapêutica, ainda há uma parcela de pacientes com alta carga de sintomas não controlados, com recorrência frequente de pólipos nasais pós cirurgia e com efeitos adversos devido ao longo uso dos corticosteroides orais, indicando a necessidade de novas terapias.

Bachert et al. (2021) relembrou que a RSCcPN é um fenótipo no qual predomina a inflamação tipo-2 na mucosa nasal e seios paranasais, levando a congestão nasal, perda do olfato e rinorreia, podendo prejudicar a qualidade de vida e a do sono. Os tratamentos mais comuns incluem corticosteroides locais e sistêmicos e cirurgia endoscópica nasossinusal. Pacientes com inflamação tipo-2 geralmente apresentam comorbidades a serem tratadas, como asma e/ou doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais.

Bachert et al. (2021), enfatizando os novos conceitos, definiram RSCcPN severa como sendo "bilateral, com um score de pólipo nasal (NPS) de pelo menos 4 de 8 pontos e sintomas persistentes, incluindo perda do olfato e/ou paladar, obstrução nasal, secreção e/ou gotejamento pós-nasal e dor ou pressão facial, com a necessidade de tratamento extra para complementar os corticosteroides intranasais (INCSs)". Já RSCcPN descontrolada é definida como "persistente ou recorrente apesar do tratamento de longo prazo com INCSs e tendo recebido pelo menos 1 curso de corticosteroides sistêmicos nos 2 anos anteriores (ou tendo uma contra-indicação médica ou intolerância a corticosteroides sistêmicos) e/ou cirurgia nasossinusal anterior (a menos que o paciente tenha uma contra-indicação médica ou não queira se submeter a uma cirurgia)". Por último, RSCcPN com doença comórbida, é definida como "doença de pólipo nasal com outra doença inflamatória tipo-2 coexistente, como asma, doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), dermatite atópica/eczema, rinite alérgica, urticária, alergia alimentar ou esofagite eosinofílica".

3.3 Endótipos de rinosinusite crônica

Bachert and Akdis (2016) discutiram sobre a insuficiência da fenotipagem, através do uso de endoscopia nasal, tomografia computadorizada, swab ou mesmo biópsia, para uma avaliação completa sobre a patologia do paciente com RSC. Por outro lado, a endotipagem, com base no envolvimento de moléculas ou células específicas, fornece informações sobre o prognóstico (progressão ou recorrência) e sobre o melhor tratamento aplicável. A endotipagem se baseia em torno de células T auxiliares e os eventos consequentes das citocinas, quimiocinas e IgE, assim como eosinofilia ou neutrofilia tecidual.

Divekar et al. (2017) reforçaram a ideia de terapia individualizada através da endotipagem, auxiliando na escolha entre corticosteroides, antibióticos ou biológicos. Os autores endotiparam 32 adultos, sendo RSCcPN n = 13, RCSsNP n = 13, e indivíduos controles não-RSC n = 6, utilizando imunoensaio de citocina-quimiocina em tecido nasossinusal. O cluster-1 foi composto por marcadores do tipo T helper 1 (Th1)/Th17, cluster-2 por marcadores Th2 e cluster-3 por quimiocinas (CC) e fatores de crescimento (GF). O grupo de indivíduos-1 era desprovido de RSCcPN, apresentava menos asmáticos e estava mais fortemente associado ao cluster-3 (CC/GF) ($p < 0,001$). O grupo de indivíduos-2 se caracterizava por apresentar a maioria dos pacientes asmáticos (86%) e RSCcPN (100%), sendo associado ao cluster-2 (Th2; $p < 0,001$). O grupo de indivíduos-3 foi associado tanto ao cluster-1 (Th1/Th17) quanto ao cluster-3 (CC/GF) ($p < 0,001$), e teve a maior proporção de pacientes com RSCsPN (62,5%). Os níveis teciduais de eosinofilia e scores de tomografia computadorizada para polipose foram significativamente maiores no grupo de indivíduos-2 versus outros grupos ($p \leq 0,05$).

Hoggard et al. (2018) realizaram um estudo com o objetivo de identificar os endótipos associados aos fenótipos da RSC, além de avaliar as associações inflamatórias com a microbiota nasossinusal. Através de citometria e imuno-histoquímica, foram avaliadas 10 citocinas e 6

tipos de células inflamatórias em biópsias de mucosas provenientes de 110 pacientes: 93 com RSC e 17 controles. Os padrões inflamatórios foram altamente variáveis dentro dos fenótipos padrões da RSC, identificando oito agrupamentos, com forte embasamento em polipose e asma, porém também sutis diferenças decorrentes de marcadores inflamatórios. Quanto à microbiota, há uma associação entre marcadores de inflamação e gravidade clínica com a depleção de tipos bacterianos associados à saúde nasal, a redução da diversidade bacteriana e ao aumento da carga bacteriana geral.

Xu et al. (2020) defenderam que a descrição da RSC em apenas dois fenótipos não corresponde aos complexos processos imunofisiológicos já demonstrados, sendo a RSC um espectro de doenças, abrangendo uma série de estados inflamatórios: não tipo-2, tipo-2, doença de eosinófilos e sobreposições entre elas. Novas pesquisas revelaram novos endótipos através de biomarcadores, auxiliando no desenvolvimento de terapias específicas para casos de RSC severa descontrolada, como já prediz o modelo de medicina de precisão em RSC.

3.4 Inflamação tipo-2 e biomarcadores

Bachert and Zhang (2012) descreveram como uma melhor compreensão do papel dos mediadores nos diferentes fenótipos pode levar a terapêuticas específicas, como o que ocorre por exemplo com a interleucina-5. A resposta imune modifica-se ainda mais devido aos superantígenos estafilocócicos ativando as células T e B e formando IgE local, perpetuando a polipose nasal severa e apontando os superantígenos como uma causa de asma grave. Terapia anti-IgE tem mostrado resposta terapêutica promissora em pacientes com RSCcPN, asmáticos e não atópicos.

López-Chacón et al. (2015) realizaram uma revisão analisando a RSC severa não

controlada, a qual se mantém não responsiva aos tratamentos das diretrizes atuais, reafirmando a importância em identificar marcadores clínicos e biológicos (biomarcadores). Comorbidades como asma e doença respiratória exacerbada por aspirina são as características clínicas mais comuns associadas à RSCcPN severa não controlada.

Tomassen et al. (2016) discutiram sobre a fenotipagem da RSC em apenas duas subclasses não ser suficiente para refletir adequadamente a variabilidade fisiopatológica da doença, ou seja, a diversidade em endótipos. Neste estudo multicêntrico do tipo caso-controle, 173 pacientes, com RSC e controles, foram agrupados baseando-se apenas em marcadores imunológicos, em uma abordagem inicialmente livre de fenótipos. Secundariamente, foi realizada a análise comparativa com os fenótipos. Os marcadores teciduais estudados foram IL-5, IFN- γ , IL-17A, TNF- α , IL-22, IL-1 β , IL-6, IL-8, proteína catiônica eosinofílica (ECP), mieloperoxidase, TGF- β 1, IgE, IgE específica para enterotoxina de *Staphylococcus aureus* e albumina. O resultado mostrou 10 agrupamentos, dos quais 4 apresentavam concentrações baixas ou indetectáveis de IL-5, ECP, IgE e albumina e 6 apresentavam altas concentrações dos mesmos. Dos 4 grupos IL-5 negativos, 3 agrupamentos se assemelhavam clinicamente ao fenótipo RCSsPN, sem aumento da prevalência de asma, e 1 grupo apresentou perfil Th17, com perfil RSCsPN/RCSsPN misto. Já dos 6 grupos IL-5 positivos, sobrevieram 1 grupo com concentrações moderadas de IL-5, uma mistura de RSCsPN/RSCcPN e fenótipo de asma prevalente, 1 grupo com níveis elevados de IL-5, fenótipo RSCcPN, prevalência fortemente aumentada de asma, 2 grupos demonstrando as maiores concentrações de IgE e todas as amostras expressando IgE específica para enterotoxina de *Staphylococcus aureus*.

Delemarre et al. (2020) descreveram sobre o conceito de RSCcPN com inflamação Th2 associada à colonização nasal por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), examinando esta bactéria como potencial desencadeador local da polipose nasal. Além disso, partindo do conhecimento que IL-9 possui um papel importante na resposta inflamatória Th2 na asma, alergias e doença

pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), analisaram a atuação desta interleucina na RSCcPN, avaliando sua expressão e fonte celular. Foi encontrado no tecido destes pacientes um número aumentado de neutrófilos produtores de IL-9, sendo demonstrado *in vitro* a estimulação desta produção por *S. aureus* e sua enterotoxina B.

Delemarre et al. (2021) apresentaram este estudo sobre as interações entre o padrão inflamatório eosinofílico e o neutrofílico dentro da RSC, com o intuito de fornecer um melhor tratamento para casos da doença severos não controlados. Até o momento, os medicamentos biológicos são preferencialmente direcionados à inflamação tipo-2, caracterizada por ser um padrão inflamatório eosinofílico, embora o padrão neutrofílico possa ocorrer em 1/3 dos casos, desempenhando um papel reconhecido em pacientes com RSCcPN severa. Este padrão neutrofílico também ocorre em cerca de metade dos casos de RSCsPN.

Ruan et al. (2021) examinaram os fatores que contribuem para a neutrofilia tecidual na RSCcPN, pois os mecanismos subjacentes à esta inflamação permanecem pouco investigados. Através de imunofluorescência, contabilizaram neutrófilos e neutrófilos apoptóticos positivos para caspase-3 ativos em tecidos nasossinusais, além de avaliarem os níveis de 34 mediadores inflamatórios. Neutrófilos de sangue periférico foram incubados com homogeneizados de tecido nasal e os neutrófilos apoptóticos foram avaliados. Os autores confirmaram que existe associação entre o número de neutrófilos teciduais e RSCcPN de difícil controle. G-CSF, inibindo a apoptose de neutrófilos, favorece a inflamação neutrofílica em RSCcPN.

Delemarre et al. (2021) reinfatizaram não somente a respeito da RSCcPN estar associada a reações imunes tipo-2, como também discursaram novamente sobre o papel adicional dos neutrófilos nesta inflamação tipo-2 grave, mostrando sua relação com a inflamação eosinofílica. Foi analisado a presença e ativação de neutrófilos e eosinófilos em RSCcPN e em RSCsPN, medindo células e marcadores de ativação. Foi demonstrado graus variáveis de inflamação eosinofílica e neutrofílica para RSCcPN e RSCsPN, havendo grande infiltração e ativação

neutrofílica na RSCcPN tipo-2, associada a eosinófilos e cristais de Charcot-Leyden, porém independente de IL-17.

Bachert et al. (2021) reuniram nesta revisão a função da IgE em várias doenças, como rinite alérgica, asma, doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais e urticária crônica espontânea, para avaliar quais mecanismos mediados por este anticorpo são relevantes também no contexto da RSCcPN. Assim como em pacientes com alergia, níveis elevados de IgE policlonal são também encontrados no tecido nasal de pacientes sem alergia, sendo sempre funcional (pró-inflamatório). IgE policlonal seria produzido via ativação de células T e B, desencadeado pelos superantígenos das enterotoxinas de *Staphylococcus aureus*, levando a consequente cascata de mediadores inflamatórios. Em alguns pacientes a liberação destes mediadores decorre da produção de IgE antígeno-específico, pós exposição a gatilhos. Mais uma vez confirmou-se a IgE como sendo um importante mediador inflamatório na polipose nasal e que merece ser controlada especificamente. O biológico omalizumabe atua sobre IgE trazendo redução da pontuação da polipose (NPS) e melhora significativa dos sintomas.

3.5 Terapia atual e futura para polipose nasal

Bachert et al. (2015) após revisarem as diretrizes em que as principais abordagens terapêuticas para a RSC eram os glicocorticosteroides e os antibióticos, reforçaram a incompleta cobertura terapêutica para o grupo com história clínica severa de RSCcPN. Os fenótipos para polipose nasal em adultos, doença respiratória exacerbada por aspirina e rinosinusite fúngica alérgica são caracterizados pelo endótipo comum, resposta inflamatória Th2, sendo associados a maior probabilidade de asma comórbida e recorrência de polipose pós cirurgia. Por isso, vários estudos inovadores com anticorpos monoclonais, como omalizumabe,

reslizumabe, mepolizumabe e dupilumabe, foram propostos para pacientes com RSCcPN com e sem asma comórbida.

Rudmik et al. (2015) compararam o custo-benefício a longo prazo da cirurgia ESS com a terapia clínica continuada isolada, em pacientes portadores de RSC não controlada. Há 74% de certeza de que a estratégia ESS é a decisão mais econômica para qualquer disposição de pagamento de um limite superior a US\$ 25.000, se tornando a terapêutica com melhor custo-benefício a partir do terceiro ano após a cirurgia, ou seja, a longo prazo.

Scangas et al. (2017) também avaliaram o custo-benefício da ESS em comparação com a terapia clínica isolada, estendendo a população de estudo para pacientes com RSC com e sem pólipos nasais. Os autores demonstraram com 95% de certeza que a cirurgia ESS foi a opção mais econômica em um limite de disposição de pagamento a partir de US\$ 20.000, mostrando ainda que a presença de pólipos nasais não afetou o custo-benefício geral da ESS.

Bachert et al. (2020) reafirmaram que, até recentemente, a RSC era uma doença diagnosticada por endoscopia nasal e/ou tomografia computadorizada, sendo tratada por farmacoterapia ou por cirurgia sinusal, quando do insucesso do primeiro. Atualmente, porém, a terapia evoluiu e se tornou mais específica, focada nos endótipos da RSC através dos biomarcadores, ampliando as opções terapêuticas através dos biológicos. As respostas inflamatórias tipo-2, assim como na asma, envolve as vias de imunidade inata e adaptativa, podendo gerar uma doença severa e persistente. A endotipagem se tornou essencial, não somente para o correto uso dos biológicos, como também para outras farmacoterapias e para a tomada de decisão sobre a abordagem cirúrgica específica em RSCcPN moderada a severa, com ou sem asma comórbida. Essa é a medicina de precisão.

Xu et al. (2021) discursaram sobre a forma severa não controlada de RSCcPN, a qual estimulou estudos sobre pato-mecanismos, endótipos e biomarcadores, além de inovadoras abordagens terapêuticas, colaborando com um melhor entendimento e tratamento dos pacientes.

A terapia com biológicos atua contra as principais citocinas do tipo-2, auxiliando no tratamento a longo prazo da polipose recorrente. Estudos na área têm mostrado um rápido desenvolvimento, prometendo uma profunda mudança no gerenciamento desta doença dentro desta década.

Wallace (2021) realizou uma revisão para apresentar as atualizações sobre o tratamento clínico e cirúrgico para RSCcPN, incluindo os biológicos, comparando as recomendações do European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 (EPOS 2020) e o International Consensus Statement on Allergy and Rhinology (Rhinosinusitis 2021). As principais conclusões se baseiam em: o longo prazo em uso de corticosteroides intranasais e o curto prazo em uso de corticosteroides orais são fortemente recomendados; implantes com eluição de corticosteroides são considerados opção; corticosteroides intranasais também se mostraram superiores a antileucotrienos, e é improvável que antileucotrienos forneçam benefícios adicionais quando usados concomitantemente; lavagem nasal com solução salina é recomendado, porém manteve-se a incerteza se a irrigação é mais eficaz do que os sprays; dessensibilização oral por aspirina (AAS) seguida de AAS ≥ 300 mg/dia para pacientes com DREA pode ser considerada. Agentes antifúngicos não oferece benefícios geralmente. Antibióticos orais para exacerbação aguda ainda é debatido e antibióticos orais e tópicos são desencorajados para uso crônico. O risco-benefício dos anti-histamínicos e descongestionantes orais também não se mostra favorável, sendo desaconselhados. Para casos de RSCcPN severa é recomendado dupilumabe, caso critérios específicos sejam atendidos. Omalizumabe também se mostra como opção para casos associados a asma mal controlada, assim como mepolizumabe e reslizumabe possam ser usados também neste subgrupo de pacientes asmáticos. Ainda não foi estabelecido o período ideal para iniciar ou descontinuar biológicos, visando a relação custo-benefício. Hoje já se encontra bem estabelecido que a intervenção cirúrgica seja benéfica para RSCcPN, porém ainda não há critérios para estabelecer quando o tratamento clínico falhou.

Lipworth and Chan (2021) confirmaram neste estudo a necessidade de atenção extra para pacientes com RSCcPN severa pois, apesar das clássicas terapias clínicas e cirúrgicas, ainda é frequente a recorrência da doença. Assim como na asma grave, a subclassificação da inflamação tipo-2 em endótipos determinados por citocinas específicas, como IL4, IL5 e IL13, vem se mostrando uma abordagem promissora para o tratamento dos casos severos não controlados de RSCcPN. Estudos com biológicos fase 3, controlados por placebo, mostrou melhora no score de pólipos nasal (NPS 8 unidades), variando redução de 15% (-0,8 unidades) com mepolizumabe, 18% com omalizumabe (-1,14 unidades), e 35% (-2,06 unidades) com dupilumabe. Também ocorreu redução na pontuação Sinonasal Outcome Test (SNOT-22), com 22 itens, mostrando uma redução de 21% (-13,7 unidades) com mepolizumabe, 27% (-16,1 unidades) com omalizumabe e 43% (-21,1 unidades) com dupilumabe. Todos os biológicos mostraram melhoras em relação à obstrução nasal, além de reduzirem o número de cirurgias de resgate. Os autores propuseram polipectomia idealmente antes do início dos biológicos. Porém, a avaliação em pacientes com doença severa ainda se manteve em aberto.

Anselmo-Lima et al. (2021) descreveram o que a Academia Brasileira de Rinologia avaliou com o auxílio de diferentes especialistas sobre RSCcPN severa, sugerindo a atuação com terapia biológica, levando em consideração a realidade nacional. Da mesma forma que em outros países, primeiramente é necessário a identificação de subgrupos de pacientes refratários a terapias clássicas, sendo portanto casos mais graves, visando atingir o melhor custo-benefício.

Scangas et al. (2021) lembram que cirurgia ESS e terapia com biológicos evidenciaram eficácia para tratamento de RSCcPN sem asma grave. Por isso, os autores avaliaram neste estudo a relação custo-efetividade do dupilumabe versus ESS para estes pacientes. Tratamento com dupilumabe se mostrou mais caro e menos eficaz que a estratégia ESS, sendo esta última mais custo-efetiva independente da frequência de cirurgias de revisão e em qualquer custo anual de dupilumabe acima de US\$ 855. Portanto, ESS é a escolha mais

econômica para tratamento inicial de RSCcPN.

3.6 Biológicos

Bachert et al. (2017) especificaram sobre a polipose nasal eosinofílica, a qual possui altas taxas de recorrência e frequentemente requer mais de uma cirurgia. Realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, incluindo 105 pacientes adultos, para avaliar a eficácia do mepolizumabe 750 mg IV para polipose nasal bilateral grave e recorrente. A administração venosa ocorria a cada 4 semanas, com um total de 6 doses, além da manutenção diária com corticosteroides tópicos. O desfecho analisado foi a necessidade ou não de cirurgia na semana 25, baseando na redução da pontuação endoscópica de pólipos nasal e na pontuação da escala visual analógica (EVA) de gravidade. Secundariamente, também avaliaram melhora específica de cada sintoma (rinorreia, muco na garganta, obstrução nasal e olfato) via EVA, além de segurança da medicação. A comparação entre grupo mepolizumabe (n = 54) e grupo placebo (n = 51) mostrou que no primeiro grupo houve significativa redução da necessidade de cirurgia na semana 25 (16 [30%] vs 5 [10%], respectivamente), além de melhora significativa na EVA geral e específica para cada sintoma, NPS e no score do teste de desfecho sinonasal. Por fim, a segurança do grupo mepolizumabe foi comparável a do grupo placebo.

Bachert et al. (2020) realizaram estudos clínicos sobre os principais agentes relacionados a inflamação do tipo-2 na RSC, como IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, os quais atuam sobre a gravidade, recorrência e as comorbidades da doença. Dupilumabe, biológico antagonista do receptor de IL-4, demonstrou um dos melhores resultados em relação à redução do tamanho dos pólipos e do envolvimento sinusal, levando a significativa melhora de sintomas, incluindo a perda de olfato, estando hoje já registrado para tratamento de RSCcPN na Europa e nos

Estados Unidos. Com a melhora da qualidade de vida, é consequente a redução da necessidade de glicocorticosteroides sistêmicos e de cirurgia sinusal. Ainda é necessário um melhor estabelecimento de critérios para monitorização da eficácia em pacientes individualmente, visando uma melhor integração ao padrão clássico de tratamento, incluindo cirurgia.

Bandi et al. (2020) avaliaram os efeitos na realidade dos anticorpos monoclonais omalizumabe, mepolizumabe e benralizumabe em 40 pacientes com RSC e asma grave, sendo 33 com pólipos nasais, através de um estudo observacional prospectivo de 52 semanas. Foi avaliado na linha de base e ao final do período os scores de Grau de controle nasal, SNOT-22, NPS, Lund Kennedy Score (LKS). De 33 pacientes (82,5%) que apresentavam RSCcPN não controlada no início do estudo, 15 (37,5%) se mantiveram não controlados ao final do acompanhamento. Melhora estatisticamente significativa foi observada para sintomas nasais, avaliados pelo grau de controle nasal e SNOT 22. Houve diferença no NPS e LKS (achados endoscópicos), porém sem significância estatística. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os três grupos de tratamento para os parâmetros mencionados.

Bachert et al. (2020) descreveram os resultados do estudo de fase 2a, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, no qual o anticorpo humano monoclonal anti-IL-4Ra dupilumabe melhora os sintomas da RSCcPN refratária a corticosteroides intranasais. Os autores avaliaram por 16 semanas o efeito do dupilumabe na opacificação sinusal (pontuação Lund - Mackay padrão e modificada por Zinreich, zLMK) em 60 adultos com RSCcPN, levando em consideração os efeitos na carga de pólipos nasais, sintomas e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Os pacientes receberam semanalmente dupilumabe 300 mg ou placebo e diariamente spray nasal de furoato de mometasona. A correlação foi avaliada entre a pontuação zLMK e os endpoints, sendo eles: NPS, SNOT-22, pontuações diárias de sintomas e teste do olfato UPSIT. Inicialmente, em ambos os grupos, os escores LMK médios indicavam opacificação extensa de todos os seios, correlacionando com a gravidade do NPS e da perda do

olfato (sintomas diários; SNOT-22 cheiro/sabor; UPSIT). Ao final do estudo, pacientes tratados com dupilumabe melhoraram significativamente a opacificação sinusal (por LMK e zLMK) em todos os seios nasais individuais vs placebo, correlacionando com SNOT-22 cheiro/sabor.

Morse et al. (2021) apresentaram uma revisão concisa sobre a fisiopatologia da RSCcPN e as já existentes evidências de utilização direcionada de cada biológico, evidenciando que ainda não há um consenso sobre o momento ideal de início. Nos Estados Unidos, foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) o uso para RSCcPN dos biológicos dupilumabe e omalizumabe, embora outros biológicos já demonstraram em recentes ensaios clínicos eficácia tanto nos scores de sintomas quanto na redução dos pólipos nasais. Porém, ainda é necessário estabelecer o custo-benefício destas terapias, além de se determinar o tempo de uso ideal, comparando-se com outras intervenções clássicas, incluindo cirurgia.

Hellings et al. (2021) observaram que o fato de a inflamação Th2 estar frequentemente presente em pacientes com certos fenótipos (RSCcPN grave não controlada, asma e dermatite atópica) desencadeou a rápida evolução de pesquisas em torno das citocinas específicas orquestrantes da inflamação (como IL-4, IL-5, IL-13 e IgE). Neste estudo os autores compilam o que já foi demonstrado em outros estudos: a eficácia dos biológicos como terapia adicional em RSCcPN severa não controlada. Primeiramente foram selecionados os ensaios clínicos de fase 2 e 3, utilizando uma busca PRISMA para revisões sistemáticas. Mantiveram 7 estudos significativos para dupilumabe, mepolizumabe e omalizumabe. Secundariamente, compararam os resultados pós-tratamento de 16 a 25 semanas, com relevância tanto para o paciente (congestão nasal, perda de olfato e pontuação SNOT-22) quanto para o médico (TC Lund-Mackay, teste do olfato e NPS). Apesar da comparação da eficácia entre os biológicos serem um desafio devido à diversificação entre protocolos, dosagens e pontos de tempo de análises, os autores concluíram que os efeitos destes biológicos na RSCcPN refratária parecem grandes o suficiente para refletir em redução na carga de sintomas. Um fato que chamou a atenção foi

o efeito significativo, subjetivo e objetivo, do dupilumabe na perda de olfato, demonstrando grande melhora de hiposmia/anosmia. Ainda assim, permanece necessário mais estudos para devido planejamento de tratamento guiado por endótipos.

3.7 Cirurgia Sinusal Endoscópica

Hosemann et al. (1991) realizaram um estudo com 22 pacientes que se submeteram a etmoidectomias parciais ou completas e, no pós-operatório, foram acompanhados com fotografias endoscópicas dos tecidos em cicatrização, além de biópsias sequenciais da mucosa em regeneração. Com isso, os autores separaram em quatro fases a cicatrização de feridas. Além disso, um modelo de cicatrização de feridas foi realizado em seios maxilares de coelhos para melhor compreensão, através de análise histomorfológica tridimensional. Foi observado que, através de migração epitelial, as feridas circulares se regeneram concentricamente. Em aproximadamente 120 h, o tecido de granulação começa a se tornar hiperplásico e forma-se um tecido osteóide por aposição óssea. Para aceleração do fechamento da ferida concomitante à redução do tecido de granulação hiperplásico, foi introduzido prednisolona sistêmica, 2 mg/kg/dia intramuscular, além de pomada tópica de dexpanthenol a 5%, com bons resultados.

Stammlinger (1999), pupilo pessoal de Messerklinger, permaneceu defendendo o uso do endoscópio na detecção precoce das patologias sinusais e no tratamento cirúrgico menos traumático e mais preciso. O conceito de precisão também engloba uma abordagem individual para cada paciente, evitando cirurgias radicais até então rotineiras. O autor já disseminava na época a teoria da infiltração eosinofílica densa na polipose nasal de pacientes com intolerância à aspirina, sinusite fúngica alérgica e asma, requerendo uma abordagem mais agressiva e frequentemente combinando terapia com corticosteroides, o que exigia muitas vezes

acompanhamentos pós-operatórios extensos para se evitar recrudescências de pólipos.

Luong and Marple (2006) discursaram sobre a RSC, a qual afeta mais de 31 milhões de pessoas por ano, e sobre o uso cirúrgico de endoscópios nasais, trazendo como vantagem a não formação de cicatrizes externas e o risco mínimo de complicações associadas à técnica. Isso favoreceu a ampliação das indicações para cirurgia sinusal, como reparo de defeitos da base do crânio e a ressecção de massas nasais benignas e malignas limitadas. Os autores ressaltam que a terapia da RSC é sempre desafiadora, pois esta doença pode possuir diversas causas etiológicas, incluindo bactérias, vírus, fungos, superantígenos e/ou anatomia desfavorável. Geralmente a terapia cirúrgica surge como opção quando ocorre falha na terapia clínica, porém pólipos nasal frequentemente requer intervenção cirúrgica. Por fim, foi demonstrado uma ligação entre cirurgia e redução de marcadores inflamatórios locais, o que reforça mais uma vez este tipo de abordagem.

Dilidaer et al. (2013), com a intenção de fornecer evidências para tratamento da RSCcPN moderada a grave, realizaram um estudo prospectivo tipo caso-controle, multicêntrico na China, com 90 pacientes, demonstrando os resultados da terapia clínica máxima (TCM) e cirurgia endoscópica sinusal funcional + terapia clínica máxima (ESS+TCM). Concluíram que para este fenótipo de pacientes, tanto TCM quanto ESS+TCM controlaram efetivamente os sintomas e reduzem os scores de TC, melhorando significativamente a qualidade de vida e apresentando baixas taxas de ineficácia (inferior a 5%). Entretanto, o grupo ESS+TCM obteve ainda melhores respostas em relação a melhora de sintomas (obstrução nasal, plenitude em face, sintomas mentais e físicos), levando este grupo a alcançar melhores resultados na pesquisa de satisfação do paciente.

Homsy and Gaffey (2021) discursaram de forma atualizada sobre a cirurgia endoscópica sinusal, a qual avançou significativamente desde que aplicada pela primeira vez para terapia das doenças nasais. Embora o primeiro exame endoscópico nasal tenha ocorrido em 1902,

durante o século XX as patologias sinusais continuaram abordadas através de procedimentos externos e, apenas após a década de 70 a ESS começou a ser realizada regularmente. Os autores ressaltam como as técnicas cirúrgicas endoscópicas estão em constante evolução nos quesitos instrumentação cirúrgica, imagem, simulação e navegação. Messerklinger foi um dos grandes introdutores sobre o conceito cirúrgico basal, mencionando sobre a depuração mucociliar no contexto da patogênese da sinusite. Assim, visando a terapia funcional na chamada Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS), objetivou ampliar os óstios sinusais, aerar os seios, recompor o transporte mucociliar e proporcionar um melhor alcance das terapias tópicas. A teoria da técnica cirúrgica ESS é menos complexa do que o que ocorre na realidade, devido à variabilidade anatômica entre pacientes, a variedade de doenças e os diversos graus de gravidade. Além de demonstrar que a ESS é o padrão-ouro no tratamento da RSC e de haver conquistado indicação formal para tumores sinusais e patologias além dos seios, os autores concluíram que o crucial ainda é o bom planejamento pré-operatório para se evitar complicações e obter melhores desfechos.

3.8 “Mucosal concept” ou conceito de mucosa

Huang et al. (2021) mostraram a evolução da compreensão dos mecanismos fisiopatológicos na RSC, partindo da fenotipagem à endotipagem, da inflamação eosinofílica à imunidade tipo-2 e, recentemente, do padrão de drenagem e ventilação ao conceito de mucosa. Os autores discorrem sobre as opções terapêuticas mais precisas e individualizadas, incluindo biológicos e abordagens cirúrgicas específicas, graças ao advento da endotipagem e rastreamento de biomarcadores. Hoje é demonstrável que os endótipos de RSC são mais complexos do que se pressupunha, com heterogeneidade das características, principalmente no subgrupo com polipose nasal. O conceito de mucosa elucidou que a doença RSCcPN severa não controlada

necessita de uma abordagem mais enfática pois, segundo os novos conhecimentos adquiridos através de pato-imunologia nesta área, a mucosa seria um reservatório de marcadores inflamatórios, necessitando de uma terapêutica além da clássica técnica com ventilação e drenagem. Assim sendo, a abordagem atual deve se basear em medicina de precisão para uma melhor gestão da RSC.

3.9 Cirurgia Reboot

Jankowski and Bodino (2003) introduziram e reforçaram o conceito de etmoidectomia radical, denominada Nasalisation, para polipose nasal severa e descontrolada. A Nasalisation se baseia em cirurgia bilateral, com etmoidectomia radical endoscópica sem preservação da mucosa, com ressecção da concha média, antrostomia, esfenoidotomia e exposição do óstio frontal, além de injeção de depósito de 80 mg de triancinolona no dia seguinte à cirurgia. Esteroides tópicos permaneceram em uso durante todo processo. Os autores demonstraram neste estudo que, após a cirurgia, os scores NPS e EVA melhoraram a curto e longo prazo, permanecendo estáveis durante um ano.

Jankowski et al. (2006) neste estudo retrospectivo não randomizado, compararam os resultados de duas abordagens cirúrgicas endoscópicas para RSCcPN grave, em um acompanhamento de 5 anos. A primeira técnica, chamada Nasalisation, sendo etmoidectomia radical ($n = 39$), e a segunda técnica sendo etmoidectomia funcional ($n = 37$). Para a comparação tardia, os critérios foram: função nasal através de questionário com EVA para pacientes não submetidos a cirurgias de revisão, avaliações endoscópicas e tomográficas, taxa de recorrência de pólipos nasais. A melhora funcional nasal após 5 anos foi pontuada em $8,41 \pm 0,40$ no grupo Nasalisation e em $5,69 \pm 0,83$ no grupo etmoidectomia funcional, $p = 0,002$. A aparência

endoscópica da mucosa mostrou resultados significativamente melhores no grupo Nasalisation ($6,03 \pm 0,7$ vs. $3,27 \pm 1,0$), $p = 0,02$. Os autores encontraram uma boa correlação entre os scores endoscópicos e de tomografia computadorizada, sendo Nasalisation $r = -0,78$, $p = 0,0001$, e etmoidectomia $r = -0,65$, $p = 0,001$. A taxa de recorrência total foi de 22,7% no grupo Nasalisation e de 58,3% no grupo etmoidectomia funcional ($\chi^2 = 10,41$, $p < 0,01$).

Bachert et al. (2018) discutiram neste estudo sobre a terapêutica para as formas de RSC após falha no tratamento clínico: a cirurgia nasossinusal sob medida, conforme achados de nasoendoscopia e tomografia computadorizada. O diagnóstico baseado em endótipos, seguindo investigação das respostas imunes e mecanismos patológicos, facilita a previsão não apenas do prognóstico, como também dos riscos de cada conduta. A orientação ao paciente se torna personalizada para farmacoterapia clássica, inovadora (biológicos) e, sobretudo, para abordagens cirúrgicas. Os atuais biológicos têm como alvo as citocinas do tipo-2 IL-4, IL-5 e IL-13, além do IgE. Já a cirurgia endoscópica sinusal pode variar desde a funcional clássica até abordagens mais estendidas, como a técnica Reboot. Nesta, a mucosa disfuncional e inflamada é completamente removida para ser naturalmente substituída por mucosa saudável.

Jankowski et al. (2018) descreveram a evolução da técnica Nasalisation, proposta em 1995 para RSCcPN. A abordagem, que foi inicialmente descrita como confecção de abertura dos óstios maxilares, esfenoidais e frontais, além de ressecção dos cornetos médios, possibilita a completa e segura ressecção da mucosa das faces laterais dos etmoides. Após descobertas recentes na área da rinologia, a técnica de Nasalisation evoluiu. Os autores, baseados na ideia de que a polipose nasal seja uma doença específica da mucosa olfativa vestigial do etmoide, trazem como objetivo cirúrgico a ressecção máxima desta mucosa específica, preservando a função esfínteriana dos seios paranasais maxilares, esfenoidais e frontais (mantendo o bolus gasoso de óxido nítrico). Contudo, a ressecção da concha média ainda precisa ser mais bem avaliada. A ressecção traz o benefício da máxima remoção da mucosa olfatória vestigial,

enquanto a conservação garantiria a integridade da mucosa olfatória funcional.

Jankowski et al. (2018) explicaram nesta revisão que o conceito de RSC com e sem pólipos sempre se baseou na estrutura e funcionalidade da mucosa associada às agressões ambientais (alérgenos, vírus, bactérias, poluição). Este conceito foi então contraposto pelos autores, os quais afirmaram que a polipose nasal seria específica do tecido olfativo, particularmente da mucosa olfativa vestigial do etmoide - considerado não um seio, mas um osso da base do crânio o qual abriga a mucosa olfativa.

Alsharif et al. (2019) explicaram pela primeira vez aprofundadamente a técnica cirúrgica Reboot, a qual visa remover toda a mucosa sinusal doente, permitindo sua reepitelização saudável. Neste estudo retrospectivo caso-controle, os autores revisaram a história de 50 pacientes RSCcPN tipo-2 submetidos à cirurgia clássica endoscópica sinusal (ESS) com preservação de mucosa (n = 20), à Reboot parcial (n = 18) e à abordagem Reboot + DRAF III (n = 12), entre 2015 e 2017, sendo o desfecho primário a recorrência de pólipos em 2 anos. Os autores mostraram que 9 pacientes recidivaram em 2 anos na abordagem clássica (45%); 3 recidivaram na Reboot parcial (17%); e apenas 1 paciente apresentou recidiva na Reboot + DRAF III (8%), mostrando taxas significativamente diferentes tanto entre ESS e Reboot ($p = 0,02$), como entre todos os grupos ($p = 0,038$).

Malvezzi et al. (2020) relataram um caso de uma mulher, 68 anos, com história de RSCcPN recidivante, a qual foi submetida a cirurgia Reboot, com biópsia nasal pré- e pós-operatória. Após 12 meses, a paciente manteve importante melhora, sem piora dos sintomas ou das funções nasais, e nenhum sinal de edema em mucosa. A biópsia foi realizada para demonstrar a notável redução de infiltração eosinofílica e a reepitelização da mucosa nasal com características normais que ocorre após a abordagem Reboot. Este caso sustenta a indicação de cirurgia Reboot para RSCcPN severas tratadas insatisfatoriamente por terapias farmacológicas e operadas por técnicas cirúrgicas padrão.

3.10 Conceito de modificação de doença

Canonica and Passalacqua (2011) analisaram abordagens que sabidamente trazem resposta imune alérgeno-específica, imunoterapias específicas (ITE): imunoterapia subcutânea (ITSC) e imunoterapia sublingual (ITSL). Na década de 1960 foram realizados os primeiros ensaios clínicos randomizados com ITE, trazendo pela primeira vez o conceito de modificação de doença. Com sua evolução, as ITE têm mostrado efeitos adicionais, como persistência do benefício a longo prazo mesmo após a descontinuação da terapia, prevenção contra novas sensibilizações e redução do risco de aparecimento de asma em pacientes com rinite alérgica.

Spergel et al. (2018) apontaram que ainda não estava claro se imunoterapia com alérgenos modificaria realmente a história natural de doenças respiratórias alérgicas e de alergias alimentares, embora as evidências apoiem um efeito benéfico. Os autores relataram adicionalmente que estudos sugerem que podemos atuar na prevenção da asma através da imunoterapia com aeroalérgenos, embora seja menor a evidência em relação a capacidade de prevenção contra novas sensibilizações, além de também ser necessário mais estudos sobre o efeito da supressão contínua dos sintomas respiratórios após a descontinuidade do tratamento.

3.11 Disfunção olfatória e terapia

Mullol et al. (2021) afirmaram que a perda olfatória é um dos sintomas cardinais mais difíceis de se tratar na RSCcPN severa. Os autores avaliaram o efeito do biológico dupilumabe no olfato nessa classe de pacientes, através da conjunção de dois grandes estudos: SINUS-24 (24 semanas) e SINUS-52 (52 semanas), agrupando os dados até 24 semanas. Adultos com RSCcPN grave receberam dupilumabe 300 mg por via subcutânea ou placebo a cada 2 semanas.

O olfato foi avaliado subjetivamente através da pontuação LoS (loss of smell, 0-3) diariamente, e objetivamente pelo Teste de Identificação do Olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT, 0-40). Foram randomizados 724 pacientes (286 placebo, 438 dupilumabe), apresentando RSCcPN com duração média de 11 anos, sendo 63% apresentando história prévia de cirurgia nasossinusal. A média de LoS basal foi de 2,74. O dupilumabe, já no dia 3, evidenciou melhora na LoS, avaliado pela diferença mínima da média dos quadrados (-0,07 [IC de 95% -0,12 a -0,02], $p < 0,05$), que melhorou progressivamente até a semana 24 (- 1,04 [-1,17 a -0,91], $p < 0,0001$). Dupilumabe também melhorou o UPSIT médio na semana 24 em 10,54 (diferença mínima da média dos quadrados 10,57 [9,40 - 11,74], $p < 0,0001$) em relação a linha de base (pontuação 13,90). Não houve interferência nos resultados devido a duração da RSCcPN, cirurgia nasossinusal prévia, asma comórbida ou DREA.

Passali et al. (2022) reenfatazaram que a RSC apresenta uma prevalência global de aproximadamente 4%, sendo muito comum encontrar alterações olfatórias em pacientes com RSCcPN. O grupo realizou este estudo transversal com pacientes com RSC, comparando 3 classes: 1.812 pacientes com RSC, 571 com RSCcPN e 120 com RSCcPN tratados por ESS. A frequência da disfunção olfativa foi alta no grupo RSC, 56 a 74%, e é tão elevada quanto nos pacientes com RSCcPN, afetando 64% dos mesmos (42% anosmia, 10% hiposmia e 12% cacosmia). A cirurgia ESS demonstrou melhora significativa na capacidade olfatória.

3.12 Sniffin' Sticks Teste

Kobal et al. (1996) foram os primeiros a divulgar o "Sniffin' Sticks test", o exame da função olfatória que utiliza dispositivos semelhantes a canetas para entrega dos odores, é portátil e adequado para triagem repetitiva, além de relativamente rápido e barato. Inicialmente,

o teste de identificação se baseava em apenas sete odores, com uma lista de quatro itens cada para múltipla escolha forçada. Entre as primeiras avaliações, o teste de triagem básico foi comparado a uma versão reduzida do UPSIT (CC-SIT), através de 146 pacientes. Nestas primeiras análises já foi possível demonstrar a sensibilidade olfativa superior das mulheres em relação aos homens, além de mostrar os scores significativamente mais baixos em 9 pacientes anósmicos/hipósmicos comparados a controles saudáveis, pareados por idade e sexo ($p < 0,001$).

Hummel et al. (1997) continuaram na divulgação do teste, como sendo um novo exame de desempenho quimio-sensorial nasal. A etapa inicial, teste de limiar de odor, utilizava o n-butanol por meio de uma única escada de canetas; o teste de discriminação utilizava 16 pares de odorantes, com escolha forçada; e o teste de identificação de odor, utilizando 16 odorantes comuns, exigindo novamente escolha forçada entre quatro itens listados por odorante. Os autores selecionaram um grupo de 104 voluntários saudáveis (52 mulheres, 52 homens, idade média de 49,5 anos, faixa de 18 a 84 anos) para estabelecimento de confiabilidade teste-reteste e compará-los com o Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC), exame já então validado. Concluíram que o desempenho olfatório diminui com o aumento da idade dos sujeitos ($p < 0,001$), além de que Sniffin' Sticks test é realmente adequado para a avaliação clínica de rotina do desempenho olfativo.

Hummel et al. (2007) explicaram novamente sobre o teste quimio-sensorial nasal introduzido 10 anos antes por Kobal e colegas, agora já com confiabilidade e validade teste-reteste efetivamente estabelecidos por trabalhos anteriores. Neste exame, o resultado é apresentado como "pontuação TDI", sendo a soma dos resultados das medidas do limiar, discriminação e identificação. Este estudo ampliado trouxe dados provenientes de 3.282 indivíduos, pois as normativas ainda eram baseadas em números relativamente pequenos (738 indivíduos) em estudos anteriores. O décimo percentil do TDI foi definido para separar a hiposmia da normosmia para cada faixa etária (<15, 16-35, 36-55 e >55 anos), sendo hiposmia

absoluta o score de décimo percentil de indivíduos apresentando 16 a 35 anos. Os autores demonstraram que, além da idade interferir no declínio do teste do limiar olfatório mais enfaticamente do que na discriminação e na identificação do olfato, também ocorre diferença por sexo, mostrando que as mulheres superam os homens nos três testes.

Haehner et al. (2009) atualizaram a realização do teste para a forma estendida. Visando o aumento de reprodutibilidade, os testes de discriminação e identificação foram estendidos, usando 32 no lugar dos 16 testes únicos cada. A intensidade e a familiaridade estimadas dos 16 novos itens selecionados do teste de discriminação não diferiram significativamente dos 16 itens padrão. Concluíram que ambos os testes de 16 e 32 itens se caracterizaram por alta confiabilidade teste-reteste, permitindo detectar mudanças relativamente pequenas da função olfatória ao longo do tempo por qualquer subteste.

Yang et al. (2013) estabeleceram os valores normais do teste também na população chinesa, já que o teste era validado apenas na Europa. Selecionaram 105 pacientes saudáveis, 92 para o grupo hiposmia e 73 para grupo anosmia, provenientes do Hospital Tongren de Pequim, entre 2007 e 2013, subdividindo todos em grupo <35 anos, grupo 35-55 anos e grupo >55. Concluíram que os subtestes do Sniffin' Sticks são capazes de diferenciar normosmia de hiposmia e anosmia com alta confiabilidade, consistência e de forma completa, se mostrando adequado também para aplicação na população chinesa.

Sorokowska et al. (2015) trataram sobre a versão revisada e estendida de 32 itens do teste de identificação. Os odores da primeira versão do teste foram alterados por razões técnicas, e o teste de identificação foi investigado novamente quanto a confiabilidade, validade e valores normativos. Neste estudo, com 100 pacientes em disfunção olfativa e 100 controles, os autores reafirmaram a alta confiabilidade teste-reteste e a validade da versão estendida do teste de identificação, mantendo alta correlação entre a nova versão e a versão original.

Rumeau et al. (2016) descreveram o teste Sniffin' Sticks, Burghardt ®, Wedel,

Alemanha, como sendo um teste psicofísico e desenvolvido em 1997 por Hummel. Hoje já é validado em diversos países europeus, tornando possível uma avaliação semi-objetiva do olfato dos pacientes. Ele permanece caracterizado por 3 subtestes: teste de limiar, teste de identificação e teste de discriminação. Na prática clínica de rotina a forma estendida é de difícil implementação devido ao tempo que exige para completa realização. Porém, é uma ótima ferramenta para avaliação de desempenho e monitoramento em função de eventos fisiológicos (envelhecimento) ou mesmo patológicos.

3.13 Cinética Olfatória

Klimek et al. (1997) avaliaram a cinética olfatória pós ESS através de um estudo prospectivo com 31 pacientes com pólipos nasais, utilizando o teste olfativo CCCRC modificado, nos tempos 1-3 dias antes da cirurgia, 7-10 dias após, e 1, 2, 3 e 6 meses a cirurgia. No pré-cirúrgico, o limiar olfativo médio foi hiposmia moderada. Pós cirurgicamente, por volta de 1 semana, converteu para hiposmia grave, alterando para hiposmia leve no primeiro e segundo mês. Após o segundo mês até o final do estudo, o limiar olfatório voltou a diminuir para hiposmia moderada. Resultados similares ocorreram nos testes de identificação e de discriminação de odor.

Delank and Stoll (1998) analisaram a prevalência de disfunção olfativa na RSC e a influência da ESS sobre a cinética olfatória, aplicando em 115 pacientes questionários, teste do limiar e de discriminação olfativa. No pré-operatório, 58% dos pacientes queixavam-se de déficit olfativo, embora os exames tenham demonstrado que na realidade 52% eram hipósomicos e 31% anósomicos. No pós-operatório houve melhora em 70%, tendo sido alcançado normosmia em 25% dos pacientes hipósomicos, mas apenas em 5% dos pacientes anósomicos. Em

contrapartida, o olfato piorou em 8% no pós-cirúrgico. Os autores concluíram que o grau de polipose nasal correlaciona-se com a disfunção olfatória e que a taxa de melhora pós-ESS é menor do que se supunha. Adicionalmente, os autores chamaram a atenção para o efeito negativo que as ressecções do corneto médio podem trazer sobre o olfato, devido à lesão dos filamentos olfatórios ou à alteração do padrão aerodinâmico nasal.

Jankowski and Bodino (2003) realizaram este estudo prospectivo com pacientes com polipose nasal para avaliar o efeito do tratamento clínico sobre a cinética olfatória (24 pacientes anósmicos utilizando esteroides sistêmicos por 7 dias) e do cirúrgico (nos mesmos pacientes, posteriormente, operados bilateralmente com a técnica de Nasalisation). O olfato foi avaliado subjetivamente através de EVA. Os pontos de checagens clínico foram antes do tratamento, imediatamente após e 2 meses depois, enquanto em pós-operatório foram reavaliados em 1, 3, 6, 9 e 12 meses. O estudo mostrou que o uso de esteroides sistêmicos aumentou o score olfatório significativamente, temporariamente, deteriorando-se novamente durante o tempo de espera para a cirurgia (64 ± 39 dias). Já após a cirurgia de Nasalisation, incluindo uma injeção de depósito de 80 mg de triancinolona no dia seguinte à cirurgia, o score olfativo melhorou novamente em 1 mês e permaneceu estável durante todo o período de 1 ano. Houve correlação da melhora do olfato após 7 dias de esteroides sistêmicos com a melhora após 1 ano da Nasalisation. Adicionalmente, os autores concluíram que a ressecção da concha média não prejudica a restauração do olfato.

Federspil et al. (2008) também investigaram os efeitos da cirurgia sinusal para polipose sobre a cinética olfatória através desta coorte. Os autores selecionaram 52 pacientes com RSCcPN para ESS, realizaram o teste Sniffin' Sticks estendido 2 dias antes da cirurgia, assim como 1 semana, 1 mês, 3 meses e 6 meses após a cirurgia. Metade dos pacientes eram anósmicos antes da cirurgia, enquanto 13,5% eram normósmicos. Na primeira semana pós-operatória a mediana do score TDI diminuiu para 8, havendo melhora significativa em 1 mês

para 21,7, em 3 meses para 22,8 e em 6 meses para 27,0. Ao desfecho do estudo, 43,1% alcançaram a normosmia e 21,6% permaneceram anósmicos. Não houve efeito significativo de fatores como uso de esteroides sistêmicos, ressecção parcial da concha média, turbinectomia inferior e rinite alérgica sobre a cinética olfatória.

Olsson and Stjärne (2010) questionaram o efeito da ESS sobre o olfato, sem terapia clínica associada, em pacientes com RSCcPN bilateral. Os autores realizaram um estudo prospectivo de curto termo com 160 pacientes adultos, avaliando através de teste de limiar olfativo em pré- e pós-operatório, uma pontuação diária e uma pontuação de olfato e paladar. Todas as medidas melhoraram do pré-ESS para duas semanas pós-ESS, com significância estatística e com similaridade de resultados para pacientes com e sem cirurgia prévia, assim como para homens e mulheres.

Nguyen et al. (2012) neste estudo prospectivo correlacionaram, antes e após a cirurgia ESS, a autoavaliação do olfato e medidas de função olfativa em 80 pacientes com RSCcPN. Autoavaliações (escala de 0 a 10 pontos) e Sniffin' Sticks para teste de limiar e teste de identificação de odor foram realizados 1 dia antes da cirurgia e após cirurgia em 6 semanas e 7 meses. As correlações foram obtidas com o coeficiente de correlação de Spearman. Nos pacientes com RSCcPN e déficits olfativos, as autoavaliações e medidas objetivas do olfato correlacionaram-se fortemente e significativamente tanto antes ($r = -0,66$) quanto após cirurgia ($r = -0,67$ em 6 semanas e $-0,66$ em 7 meses). A correlação foi mais fraca em pacientes hipósmicos/anósmicos antes da cirurgia ($r = -0,35$) do que depois ($r = -0,74$ em 6 semanas e $r = -0,73$ em 7 meses), todos estatisticamente significantes. Contudo, as autoavaliações não foram confiáveis em pacientes normósmicos no pré- e no pós-operatório.

De Régloix et al. (2013) relataram os resultados da função olfatória após cirurgia sinusal funcional, através de uma revisão sistemática baseada no Pubmed. Foram selecionadas 10 séries publicadas entre 1989 e 2013, envolvendo 959 pacientes. A cirurgia para polipose nasal e o

tratamento clínico adjuvante podem permitir a melhora do olfato, principalmente quando o estágio evolutivo da polipose é baixo. Adicionalmente, os resultados sobre a cinética olfatória são ainda melhores quando a cirurgia realizada é a mais ampla possível.

AlBader et al. (2017) discutiram que o mecanismo específico da disfunção olfativa na RSCcPN ainda não é claro, possuindo como teorias tanto a obstrução mecânica impedindo o fluxo de ar para o neuroepitélio, quanto a própria lesão inflamatória crônica do epitélio. Os autores concluíram que a cirurgia ESS ajuda a melhorar a cinética olfatória, devido à promoção de desobstrução nasal, além da drenagem dos seios. No entanto, evidências para sustentar essa teoria são conflitantes, já que as estimativas de melhora variam amplamente, de 25% a 100%.

Haxel (2019) investigou a função olfatória pós cirurgia sinusal para RSC com e sem pólipos nasais, através de uma revisão da literatura no PubMed até junho de 2018, visando estudos que utilizaram UPSIT ou o teste Sniffin' Sticks. De 106 estudos pré-selecionados, 24 foram incluídos, compreendendo 1.956 pacientes (959 com pólipos e 516 sem pólipos nasais). Do total, 23 estudos relataram melhora do olfato, ocorrendo melhora geral em aproximadamente 50% dos pacientes. Polipose nasal, ausência de história de cirurgia nasal prévia e anosmia foram fatores associados a melhores chances de recuperação do olfato pós-operatória. Piora no olfato foi raro, sendo encontrado em uma faixa de 0% a 10% dos casos.

3.14 Biópsia de mucosa olfatória

Lovell et al. (1982) desenvolveram um instrumento para obtenção de biópsias da mucosa olfatória humana. Foi aplicado em 12 pacientes, sem efeitos adversos substanciais. Os autores descreveram que o instrumental deve avançar 60 a 70 mm, intranasal, entre o septo e a concha média para obtenção do tecido olfatório representativo.

Jafek (1983) utilizou biópsias cirúrgicas para descrever a ultraestrutura da mucosa nasal humana, definindo as características da ultraestrutura mucosa normal e diferenciando epitélio olfatório e respiratório. O autor também comparou brevemente outros epitélios nasais como anterior, sinusal e posterior, assim como realizou breves comparações com epitélios patológicos.

Nakashima et al. (1984) estudaram o neuroepitélio olfatório humano em fetos e adultos através de biópsias aleatórias da região olfativa. Eles descreveram que no feto o neuroepitélio olfatório estende-se do teto da cavidade nasal até a porção média do septo nasal e do corneto superior, continuamente. No adulto, ocorre frequente degeneração de tecido, sendo a substituição de grandes áreas de neuroepitélio olfatório por epitélio respiratório a característica mais marcante.

Jafek et al. (2002) afirmaram que a biópsia de epitélio olfatório pode ser realizada com segurança na prática clínica, sem prejuízos aos pacientes. Estudos da ultraestrutura desse epitélio esclareceram etiologias e definiram graus de perda olfatória. A técnica de biópsia adequada permitiu estudo imuno-histoquímico e molecular do tecido, levando a novas terapêuticas.

Lane et al. (2002) utilizaram amostras de cornetos superiores de 4 pacientes, removidas durante esfenoidotomia endoscópica, para determinar presença de mucosa olfatória funcional neste tecido. Os autores demonstraram que os tecidos de cornetos superiores apresentaram coloração de neuroepitélio olfativo irregular positiva para proteína marcadora olfativa (OMP), sendo uma fonte de neuroepitélio olfativo humano. Este tecido apresenta células-tronco e neurônios imaturos capazes de se diferenciar em neuroepitélio olfatório.

Pinna et al. (2013) realizaram um estudo anatômico prospectivo através da coleta endoscópica de cornetos superiores e médios de 25 cadáveres frescos. Os tecidos foram analisados através de hematoxilina & eosina, imuno-histoquímica e Luminex ou Unicap 100.

Os autores concluíram que o neuroepitélio olfatório esteve presente em 82,9% das amostras de cornetos superiores e em 17,1% de cornetos médios, sendo a porção posterior do corneto superior a região que apresenta maior concentração de neuroepitélio olfatório. A imunohistoquímica S100 detectou epitélio olfatório apenas em 15 fragmentos de cornetos superiores. Não há efeitos significativos relacionados a idade, gênero e lateralidade da fossa nasal.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística e seleção de pacientes

4.1.1 ESTUDO RETROSPECTIVO

Este foi um estudo retrospectivo baseado em dados clínicos de 168 pacientes com rinossinusite crônica com pólipos nasais bilateral e severa, os quais foram submetidos a pelo menos uma cirurgia dos seios nasais no Hospital Universitário de Gent, Departamento de Otorrinolaringologia, serviço de Rinologia, seja como cirurgia Reboot (140 pacientes) praticada por 2 cirurgiões, ou como Cirurgia Endoscópica Sinusal regular - ESS (28 pacientes) realizada por outros 2 cirurgiões, entre 01 de janeiro de 2014 e 31 de dezembro de 2015, com o objetivo de comparar os resultados de cada técnica em dois anos de seguimento. O grupo Reboot é maior que o grupo ESS pois os pacientes com RSCcPN severa não controlada são encaminhados por serviços externos especificamente para 2 dos 4 cirurgiões disponíveis, para realização da cirurgia Reboot. Ainda assim, um grupo considerável de pacientes foi selecionado para cirurgia ESS, realizada pelos outros 2 cirurgiões, igualmente qualificados, servindo de comparação.

Coletamos dados dos pacientes que haviam assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participar do estudo com título oficial em holandês “Onderzoek naar de pathofysiologie van bovenste luchtwegaandoeningen”, que se traduz em “Investigando a fisiopatologia das doenças respiratórias superiores”. Este estudo previamente corrente visava a criação de um biobanco no contexto da pesquisa sobre a fisiopatologia das doenças respiratórias superiores, especificamente da polipose nasal. Todas os dados coletados para este biobanco foram catalogados e armazenados no Upper Airways Research Laboratory (Laboratório de

Pesquisas de Vias Aéreas Superiores), localizado no Medical Research Building II – MRB2 (Centro de Pesquisas Médicas II) no Complexo Hospitalar Universitário de Gent.

Secundariamente, através do catálogo destes pacientes pré-selecionados, iniciamos a análise dos prontuários pelo Arquivo Eletrônico de Pacientes (Electronic Patients Dossiers - EPD), respaldados pela aprovação do Comitê de Ética institucional. Cada par de cirurgiões realizou a cirurgia ESS ou Reboot de acordo com sua rotina para RSCcPN severa. Foi solicitado aos pacientes a classificarem seu olfato em 4 categorias, previamente e em até 2 anos após a cirurgia. Os intervalos propostos foram 0% (pontuação 0), 1-30% (pontuação 1), 31-70% (pontuação 2) ou 71-100% (pontuação 3). O score 0 é considerado anosmia, o score 1 hiposmia grave, o score 2 hiposmia leve a moderada e o score 3 normosmia (Tabela 1).

Percentagem subjetiva	Score	Graduação
0%	0	Anosmia
1-30%	1	Hiposmia severa
31-70%	2	Hiposmia leve a moderada
71-100%	3	Normosmia

Tabela 1. Faixas percentuais utilizadas para avaliação da sensibilidade olfativa e as pontuações correspondentes

A cirurgia Reboot é um procedimento que visa remover toda a mucosa sinusal doente dos seios maxilares (Figura 1) - excetuando suas paredes anteriores, as quais podem ser incompletamente acessadas endoscopicamente através da abertura do óstio (Figura 2 e 3) - dos seios etmoidais (lâmina papirácea e base do crânio) (Figura 4), dos seios frontais pela via transetmoidal e dos seios esfenoidais, evitando as delicadas estruturas de suas paredes laterais.

O periósteo deve permanecer o mais intacto possível (Figura 3 e 4), de forma que a mucosa possa voltar a crescer através de células provenientes da cavidade nasal em um curto espaço de tempo, levando em média 2 semanas.

O grupo Reboot também inclui pacientes que foram submetidos ao procedimento DRAF III durante a mesma cirurgia.

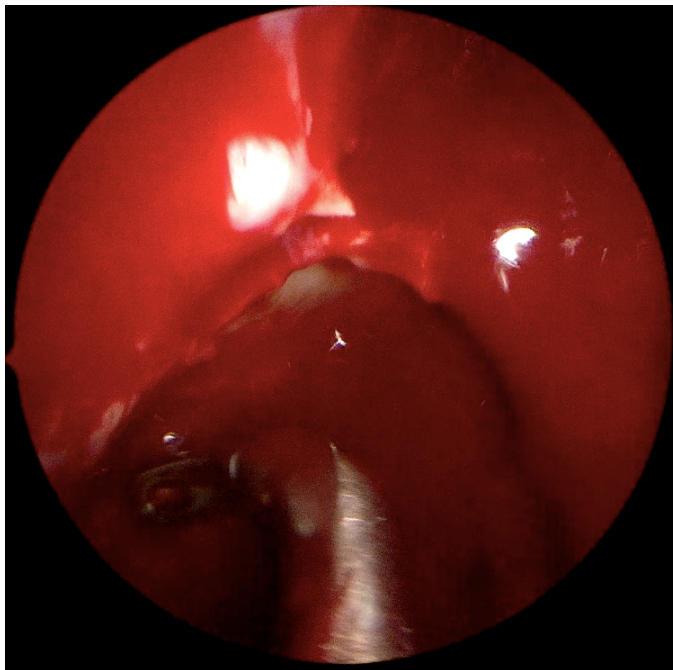


Figura 1. Abordagem em cirurgia Reboot. Utilização de pinça Antrum giratória 360° em seio maxilar direito

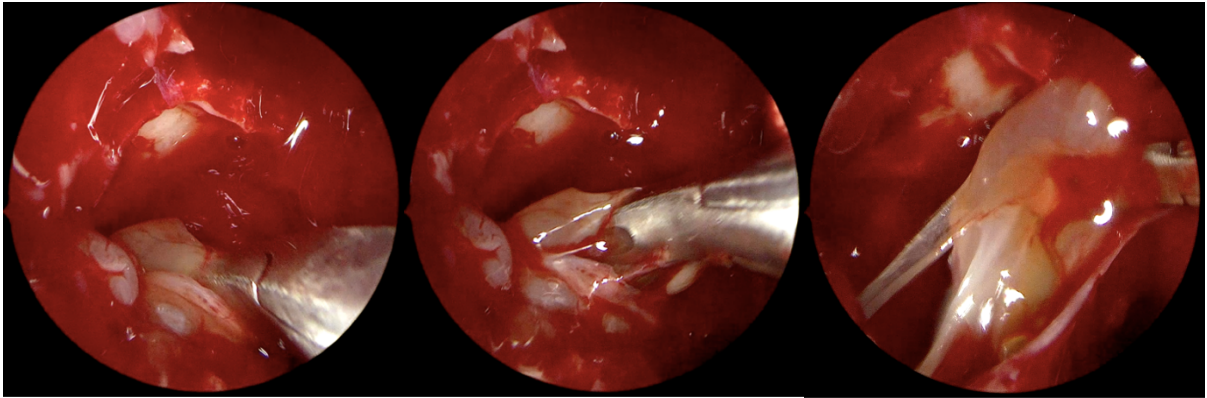


Figura 2. Abordagem em cirurgia Reboot. Sequência de imagens mostrando pinça Antrum 360° removendo mucosa polipoide de todo seio maxilar direito

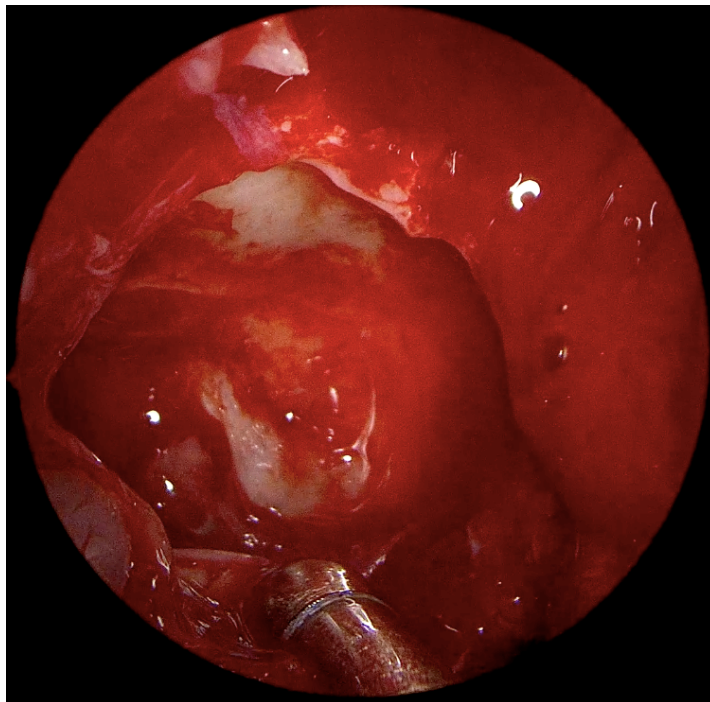


Figura 3. Peri-operatório Reboot. Exposição de perióstio de seio maxilar direito, após remoção de mucosa de revestimento

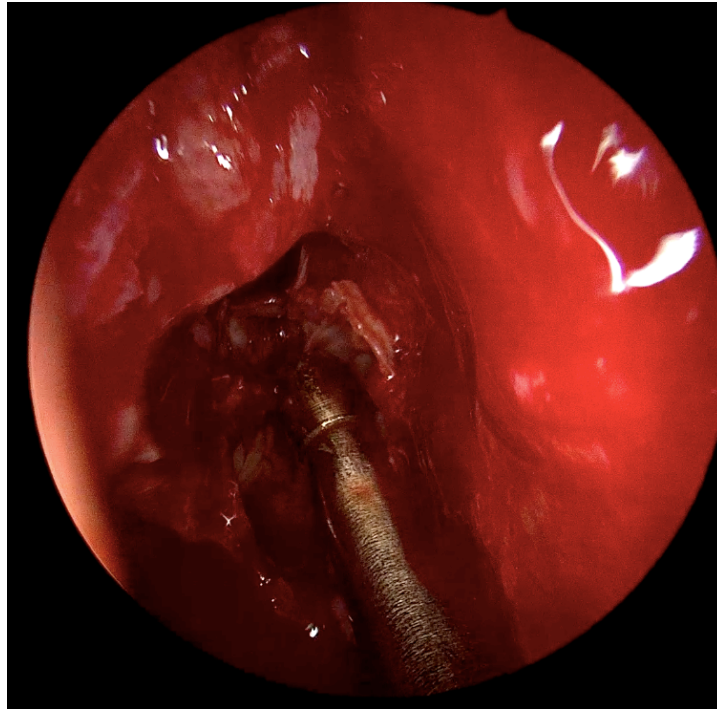


Figura 4. Remoção de tecido de revestimento mucoso de seio etmoidal à direita, utilizando instrumental de aspiração ponta romba, curva e atraumática

A fim de demonstrar que os scores subjetivos do olfato, como autojulgamento, se correlacionam adequadamente com as medidas objetivas, realizamos um estudo piloto com 10 pacientes, que apresentavam RSCcPN e que foram submetidos à cirurgia Reboot no ano de 2021. Os pacientes foram selecionados durante as consultas no Hospital Universitário de Gent. O primeiro teste foi aplicado entre 1 e 4 dias antes da cirurgia e o segundo teste foi aplicado 1 mês após a cirurgia. Os pacientes autoavaliaram seu olfato em porcentagem, além de realizarem o extended Sniffin' Sticks test (teste estendido do Sniffin' Sticks), o qual inclui os testes objetivos de limiar, discriminação e identificação, resultando em uma pontuação total denominada TDI.

Também coletamos fatores possivelmente relacionados à perda do olfato, como número de cirurgias anteriores (realizadas neste mesmo serviço ou em outros hospitais), presença de

asma, de DREA, alergias e doenças não relacionadas, incluindo história de infecção por COVID-19, para melhor caracterização do perfil de pacientes.

4.1.1.1 Desenho de estudo

Estudo observacional retrospectivo do tipo caso-controle.

Todos os pacientes com RSCcPN, ambos os sexos, idade igual ou superior a 18 anos foram elegíveis para inclusão no estudo (Tabela 2). Para a análise do olfato, incluímos pacientes que registraram pontuação do olfato antes da cirurgia e durante 2 anos de acompanhamento pós-operatório. A data do score de olfato pré-operatório selecionado foi a disponível mais próxima da data da cirurgia, máximo de 1 ano anteriormente. Após a cirurgia, coletamos os resultados com 3, 6, 9, 12, 18 e 24 meses. O número de pacientes ao longo do tempo é mostrado na Figura 5.

Sexo	Reboot	ESS
Homens	86	21
Mulheres	54	7
Total	140	28
Idade média (mín-máx)	54 (20-88)	50 (27-73)

Tabela 2. Dados demográficos no início do estudo

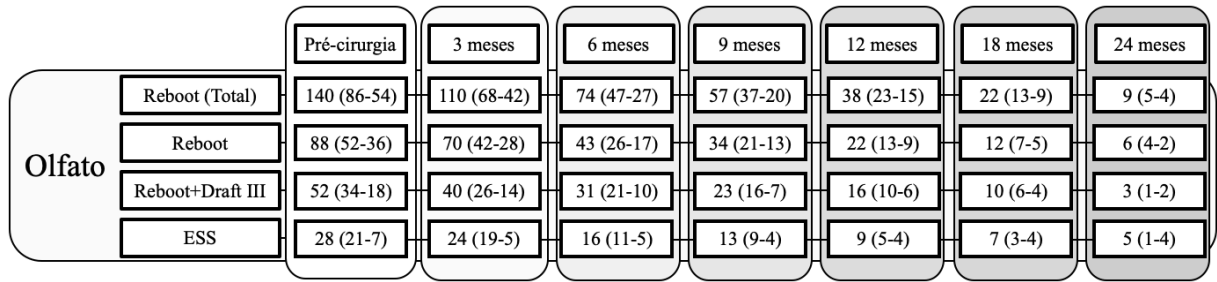


Figura 5. Linha do tempo e número de pacientes avaliados em cada momento durante acompanhamento de 24 meses. Os dados representam o número de pacientes total seguido de pacientes masculino e feminino entre parênteses

Com o intuito de correlacionar a evolução do olfato com a eventual recorrência de pólipos, também coletamos o score de pólipos nasal dos pacientes (NPS) no mesmo período, antes da cirurgia e até 24 meses de acompanhamento.

4.1.2 ESTUDO PROSPECTIVO

O estudo prospectivo se baseou em 14 pacientes com RSC para teste Sniffin' Sticks (12 RSCcPN / 2 RSCsPN); 20 pacientes com RSC para coleta de mucosa olfatória (16 RSCcPN / 4 RSCsPN) e 20 pacientes sem RSC para grupo controle (amostras de cornetos inferiores). Estes pacientes foram selecionados para o estudo durante consultas pré-cirúrgicas, após assinarem o TCLE específico para a pesquisa em questão (em inglês "Olfactory mucosa inflammatory endotyping in chronic rhinosinusitis based on analysis of biomarkers" / em holandês "Inflammatoire endotyping in olfactorisch slijmvlies bij chronische rhinosinusitis op basis van analyse van biomarkers"). Amostras de mucosa olfatória foram coletadas de região septal alta e/ou de corneto superior para análise da presença de marcadores de tecido olfatório e de

biomarcadores de resposta inflamatória. Acompanhamos os pacientes através do extended Sniffin' Sticks test, com mensuração do limiar olfativo, discriminação olfatória e identificação olfativa, 1 a 4 dias previamente à cirurgia, 1 mês após, 3 meses e 6 meses pós-cirurgia. Os testes de Sniffin' Sticks foram realizados de 08 de maio de 2021 até 18 de maio de 2022, enquanto coletas de amostras olfatórias foram realizadas de 10 de junho de 2021 a 25 de novembro de 2021.

4.1.2.1 Desenho de estudo

Estudo observacional prospectivo do tipo coorte.

4.2 Coleta de dados e amostras

4.2.1 ESTUDO RETROSPECTIVO

Os arquivos do prontuário eletrônico que foram analisados, inclusive para correta inclusão de pacientes apresentando endótipo do tipo-2, são:

4.2.1.1 Informações gerais (Patiëntinformatie)

Dados sobre sexo e data de nascimento/idade;

4.2.1.2 Descrição cirúrgica (Chirurgie)

Cirurgiões preencheram rotineiramente os prontuários logo após as cirurgias com a descrição da técnica específica utilizada em cada paciente. Cirurgia Reboot é a técnica endoscópica descrita como acesso aos seios da face com remoção completa da mucosa doente dos seios e cirurgia ESS descrita sem remoção da mucosa sinusal. Assim, dividimos em grupo de pacientes Reboot e grupo de pacientes ESS;

4.2.1.3 Resultados de exames laboratoriais (Labview)

Resultados de eosinófilos sanguíneo e IgE total;

4.2.1.4 Resultados de testes para alergias (Resultaten)

Resultado de teste alérgico para: Els, Hazelaar, Berk, Grassen, Bijvoet, Aspergillus, Cladosporium, Alternaria, Kat, Hond, D. Pteronyssinus, D. Farinae. Em tradução para o português, na sequência, os cinco primeiros sendo árvores e gramíneas; Aspergillus, Cladosporium e Alternaria sendo fungos; Kat, Hond sendo gato e cachorro; D. Pteronyssinus e D. Farinae sendo ácaros;

4.2.1.5 Consultas em Otorrinolaringologia (Observaties – NKO Raadpleging)

Médicos otorrinolaringologistas e médicos residentes em otorrinolaringologia preencheram a evolução médica com a autodescrição dos pacientes sobre seu olfato, através de

valores em porcentagem, durante as consultas pré- e pós-operatórias. Para análise em intervalos, as pontuações subjetivas do olfato foram divididas em: 0% (pontuação 0, anosmia), 1-30% (pontuação 1, hiposmia severa), 31-70% (pontuação 2, hiposmia leve a moderada), 71-100% (pontuação 3, normosmia). A data da cirurgia índice é considerada como tempo zero. Cada pontuação é associada a data em que ocorreu a consulta. Caso houvesse mais de uma pontuação no mesmo mês, registramos para análise a melhor (mais alta) pontuação;

Foi coletado também dados sobre número de cirurgias anteriores, realizadas no próprio serviço ou em outros hospitais;

4.2.1.6 Consultas em Pneumologia (Observaties – Pneumologie)

Diagnóstico de Asma e/ou Doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais, registro de medicações em uso para Asma;

4.2.1.7 Exame de imagem Tomografia Computadorizada e laudo radiológico

Confirmação de presença de RSCcPN bilateral, em imagem e em laudo médico, através dos programas PACS3 e CoZo (nacional e inter-institucional).

4.2.2 ESTUDO PROSPECTIVO

4.2.2.1 Dados em prontuário eletrônico

Confirmação por Tomografia Computadorizada de RSCcPN, valor de IgE total sanguíneo, valor de eosinófilos sanguíneo, pontuação endoscópica da polipose nasal (NPS).

4.2.2.2 Dados em consultas prévias à cirurgia

Os dados foram coletados em entrevista presencial com cada paciente durante consulta para realização dos testes olfativos. A consulta prévia à cirurgia ocorreu de 1 a 4 dias antes do procedimento cirúrgico. Nesta consulta, coletamos os seguintes dados: data do primeiro teste olfatório, número do prontuário, gênero, idade, data de nascimento, endereço, telefone, e-mail, profissão, data da cirurgia, cirurgia proposta, cirurgias nasais prévias, hábito de tabagismo, presença de alergias, DREA, asma, doenças neurológicas, história prévia de trauma cefálico, doenças malignas, uso de corticosteroides sistêmicos, uso de biológicos, uso de medicações para asma, de medicações tópicas nasais, Escala Visual Analógica para olfato e para paladar, teste simplificado do paladar, Sniffin' Sticks test com pontuação do limiar, discriminação, identificação do olfato, pontuação total TDI e classificação olfatória.

4.2.2.3 Dados provenientes do ato cirúrgico

Nome do cirurgião, estruturas e seios abordados durante cirurgia, local de proveniência e lateralidade da amostra de mucosa olfatória.

4.2.2.4 Amostras cirúrgicas

As amostras de mucosa olfatória foram coletadas durante a própria cirurgia nasal endoscópica que o paciente se submeteu como indicação terapêutica. Após a remoção completa da polipose nasal, ao final da cirurgia, foi coletado amostras com aproximadamente 2x2x2 mm³, de região septal alta e/ou corneto superior, independente de lateralidade. Cada amostra era conservada em gaze úmida com soro fisiológico 0,9% e reservada em recipiente plástico, sendo então encaminhada prontamente para o biobanco do Laboratório Upper Airways Research via tubulação com ar comprimido propulsional.

4.2.2.5 Dados posteriores à cirurgia

As consultas posteriores à cirurgia para este estudo ocorreram em 1 mês, 3 meses e 6 meses após ao procedimento. Coletamos os seguintes dados em cada consulta: medicações em uso, Escala Visual Analógica para olfato e para paladar, teste simplificado do paladar, Sniffin' Sticks test com pontuação do limiar, discriminação, identificação, pontuação final TDI e classificação olfatória.

4.3.1 PROCESSO DE AMOSTRAGEM

Amostragem não-probabilística por conveniência, através de busca das características definidas previamente para a amostra;

4.3.2 INCLUSÃO

- Retrospectivo: Os pacientes com RSCcPN bilateral, de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos foram elegíveis para inclusão. Todos os pacientes incluídos necessariamente haviam assinado TCLE para participação no estudo prévio para formação de biobanco para o Laboratório Upper Airways Research Laboratory, através de amostras coletadas durante suas cirurgias endoscópicas para remoção de polipose nasal. Além disso, incluímos os pacientes que tenham registros dentro de 2 anos de acompanhamento pós-operatório e que tenham registrado pontuações olfativas prévias à cirurgia em até 1 ano prévio à cirurgia índice, sendo selecionada a pontuação informada na data mais próxima da cirurgia.

- Prospectivo: Pacientes com RSC bilateral, de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos foram elegíveis para inclusão. Todos os pacientes incluídos necessariamente assinaram o TCLE para participar do estudo prospectivo em questão. Foram incluídos 16 pacientes com RSCcPN para coleta de mucosa olfatória, 12 pacientes com RSCcPN para acompanhamento através de extended Sniffin' Sticks test e 20 pacientes controles não-RSC. Amostras olfatórias de pacientes com RSCsPN foram coletadas de 4 pacientes, além de testes do olfato terem sido realizados em 2 pacientes, para devido controle de técnica. Contudo, estes dados não foram levados em consideração para análises estatísticas.

4.3.3 EXCLUSÃO

Casos confirmados de outros tumores nasais benignos ou malignos, Covid-19, história prévia de trauma cefálico e/ou doenças neurológicas que corroborem para perda de olfato.

4.3.4 MÉTODO

- Retrospectivo: As informações coletadas foram tabeladas no Microsoft Excel. Foi registrado para cada paciente as datas de consulta médica com seu respectivo valor de pontuação olfativa. Secundariamente, calculamos a diferença de tempo em dias entre a data de cada consulta e a data da cirurgia índice, através do Microsoft Excel. Para análise, o tempo em dias foi transformado em meses, prévia- e posteriormente à cirurgia índice.

- Prospectivo: Os testes psicofísicos do olfato foram realizados em ambiente silencioso, bem iluminado e calmo, sem interferência de odores externos. O paciente era previamente orientado a não fumar e a não ingerir alimentos condimentados e líquidos flavorizados, pelo menos nas 4 horas anteriores ao exame. O teste estendido Sniffin' Sticks (Burghart Messtechnik, Wedel, Germany), que avalia 3 domínios da função olfatória separadamente, foi utilizado em todos os exames. Apresenta 16 trios de canetas para teste do limiar olfatório (L; faixa de pontuação 1-16), 16 trios de canetas para teste de discriminação olfatória (D; faixa de pontuação 0-16) e 16 unidades de canetas para teste de identificação olfatória (I; faixa de pontuação 0-16). Cada caneta foi apresentada uma única vez, a uma distância de 1 a 2 cm da columela nasal, por uma duração de 3 a 5 segundos cada. Durante todo o teste de limiar e de discriminação olfatória os pacientes se mantiveram vendados ou com os olhos fechados. O resultado é a somatória das respostas corretas de limiar, discriminação e identificação (TDI), possuindo como faixa de pontuação de 1 a 48, com pontuações mais altas refletindo um sentido do olfato superior. A realização deste teste se encontra bem descrita na literatura e já foi utilizada em diversos estudos prévios. Cada teste foi anotado em documento próprio para realização do exame e armazenado na Policlínica P1 no Hospital Universitário de Gent. Os resultados foram tabelados no Microsoft Excel.

A coleta de mucosa olfatória foi realizada ao final de cada cirurgia, utilizando-se um endoscópio Storz 0° ou 30°, 4mm, para devida visualização do local a ser biopsiado. Câmera e fonte de luz Storz. As amostras foram coletadas na região de mucosa septal alta e/ou de corneto superior, independente de lateralidade, seguindo conceitos da literatura.

4.3.5 INTERPRETAÇÃO DE DADOS CLÍNICOS

- Retrospectivo: Para análise da cinética olfativa, consideramos ocorrência de melhora quando os pacientes reclassificaram seu olfato em pelo menos uma pontuação acima e, piora, ao classificarem o olfato pelo menos uma pontuação abaixo. Consideramos o autojulgamento de 0% (pontuação 0) sendo anosmia, 1-30% (pontuação 1) sendo hiposmia severa, 31-70% (pontuação 2) sendo hiposmia leve a moderada e 71-100% (pontuação 3) como normosmia.

- Prospectivo: O teste do olfato Sniffin' Sticks test é um teste validado na Europa, sendo a pontuação total considerada como se segue, seguindo o manual de instruções do teste (Burghart Messtechnik, Wedel, Alemanha):

1-4 = agravamento ou simulação;

≤ 15 = anosmia;

16-30 = hiposmia;

$\geq 31-48$ = normosmia.

Observação: Normosmia é definida como um score TDI superior ao décimo percentil de distribuição dos valores normais da população, de acordo com sexo e idade.

A mucosa olfatória, através de amostras de 16 pacientes com RSCcPN, primeiramente foi estudada para:

- Microscopia óptica com coloração Hematoxilina e Eosina (H&E): avaliar se ocorre ausência de células caliciformes, ocorre presença de feixes nervosos na lâmina própria, de membrana basal fina e de epitélio pseudoestratificado.

- Imuno-histoquímica:

Anti-beta III tubulin (TU-20): marcação neuronal

Protein gene product Pgp 9.5: marcação neuronal de axônio

Após isolamento do tecido olfatório, foi utilizado Luminex ou Unicap 100 para avaliar o perfil inflamatório na mucosa olfatória, no tecido de pólipos nasais dos mesmos 16 pacientes, e no tecido de cornetos inferiores de 20 pacientes controles, através dos marcadores:

IL1- β , IL4, IL5, IL6, IL17 (Interleucinas);

CCL3, CCL4 (Ligantes de quimiocina 3 e 4);

G-CSF (Fator estimulador de colônias granulocitárias)

IgE específica para enterotoxina de *Staphylococcus aureus* (SE-IgE) SEA, SEC e TSST1;

IgE total (Imunoglobulina E);

ECP (Proteína Catiônica Eosinofílica).

4.3.6 ÉTICA EM PESQUISA

4.3.6.1 Bélgica

- Retrospectivo: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário de Gent, EC 2019 / 0930 / BC-05587. Todos os pacientes incluídos neste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido exigido pelo Comitê de Ética para a confecção do biobanco de pólipos nasais e banco de dados clínicos do Upper Airways Research Laboratory.

- Prospectivo: O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital Universitário de Gent, B6702021000411, número do parecer final 5.100.853. Todos os pacientes incluídos neste estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido exigido pelo Comitê de Ética para a confecção do biobanco de mucosa olfatória e banco de dados clínicos do Upper Airways Research Laboratory.

4.3.6.2 Brasil

Este estudo também foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, através da submissão na Plataforma Brasil (CAAE 52622321.2.0000.0068). Não há envolvimento de participantes em território brasileiro. A parte realizada em território brasileiro se baseou em análise de dados coletados em instituição belga.

4.4 Materiais e equipamentos

- Computador MacBook Air particular, 11-inch, Early 2015, processador 1,6 GHz Dual-Core Intel Core i5, memory 4GB 1600 MHz DDR3, macOS Big Sur version 11.3.1;
- Computador Dell pertencente a Universidade de Gent, UZ Gent - MRB2, Upper Airways Research Laboratory, intel CORE i5 vPro, Reg Model D11S, Reg type D11S001;
- Software Citrix Workspace, plataforma de software de espaço de trabalho digital desenvolvida pela Citrix Systems. Contém o Prontuário Eletrônico EPD Productie CTX, PRD XA7;
- Endoscópios Storz 0°, 30° e 70°, 4mm;
- Tela, câmera e fonte de luz Storz em centro cirúrgico (Figura 6 e 7);



Figura 6. Tela, câmera e fonte de luz Storz em centro cirúrgico



Figura 7. Centro cirúrgico no Hospital Universitário de Gent

- Instrumental cirúrgico para cirurgia nasal endoscópica Reboot (Vídeo 1) e biópsia de mucosa em região septal alta ou corneto superior (Figura 8 e 9):

- Maxilar: endoscópio 70° + Antrum grasping forceps (Heuwieser) + 90° Blakesly;
- Seio etmoide: 45° up-biting Blakesly + Microdebridador com lâmina 60° em 5000 rpm velocidade de rotação;
- Seio esfenoide: Hajek-Kofler Sphenoide punch forceps 360° rotativo + Microdebridador usado somente no assoalho e porção medial;
- Seio Frontal e procedimento DRAF III: Frontal sinus punch forceps + Frontal sinus high-speed Midas Rex drill (Medtronic, Gent, Belgium) + Frontal sinus seeker + Frontal sinus curette.



Figura 8. Mesa de instrumental cirúrgico para cirurgia nasal endoscópica e biópsia

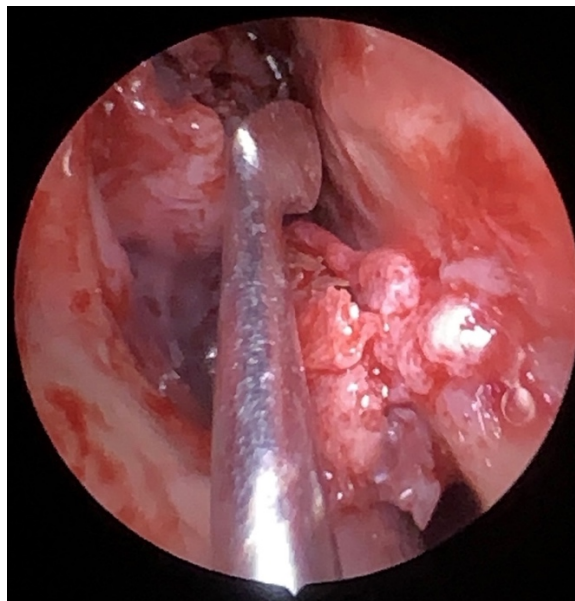


Figura 9. Biópsia de mucosa em região septal alta em fossa nasal direita

- Freezers de -80° e -20° no laboratório Upper Airways Research laboratory para conservação de tecidos e amostras de sangue, respectivamente.

- Teste Sniffin' Sticks estendido n-Butanol (Burghart Messtechnik, Wedel, Germany),

com teste de limiar olfatório, teste de discriminação e teste de identificação; 4 frascos spray para Teste do paladar (Taste test) - amargo, azedo, doce e salgado; venda para olhos (Figura 10, 11, 12 e 13).



Figura 10. Kit completo para teste do olfato estendido, com 3 etapas olfatórias; 1 etapa para paladar (teste extra)

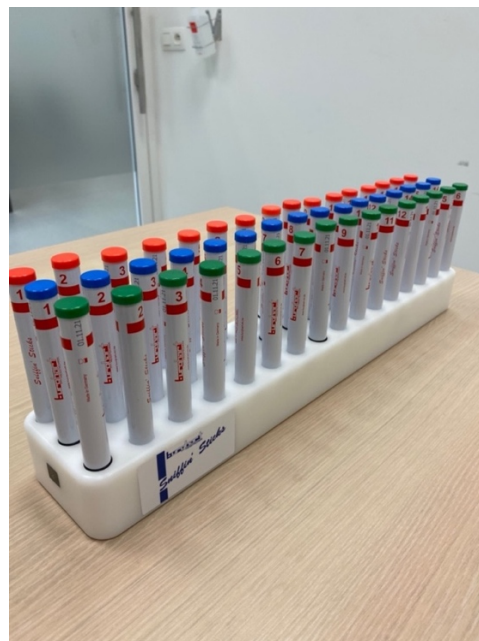


Figura 11. Teste do limiar olfatório. O kit apresenta a faixa de marcação em vermelho, portanto, a caneta com presença do odor é a com a extremidade em vermelho



Figura 12. Teste da discriminação olfatória. O kit apresenta a faixa de marcação em verde, portanto, a caneta com o odor destoante é a com a extremidade em verde



Figura 13. Teste da identificação olfatória. Sem marcação. Oferecido em conjunto com uma lista de 64 itens, sendo 4 opções de múltipla escolha para cada uma das 16 canetas

4.5 Análise estatística

4.5.1 ESTUDO RETROSPECTIVO

Uma análise de variância de medidas repetidas unilateral (RM-ANOVA) controlado para idade, sexo, número de cirurgias anteriores, asma, DREA e alergias foi usada para teste de significância. Realizamos o teste post-hoc de Newman-Keuls. Foi utilizado Spearman's Rank-order correlation test para estudar correlações de fatores. Logrank test para comparação das curvas de sobrevivência em recorrência de pólipos nasais no gráfico Kaplan-Meier. A análise estatística foi feita usando Statistica®, Statsoft, software para Windows, versão 12.0, rodando em um computador pessoal Microsoft Windows™.

4.5.2 ESTUDO PROSPECTIVO

No estudo piloto prospectivo, utilizado para respaldar os dados do estudo retrospectivo, analisamos 10 pacientes nos tempos 1-4 dias antes da cirurgia e 1 mês pós cirurgia. Foi comparado os resultados dos testes antes e depois da cirurgia e comparado as diferentes ferramentas de avaliação (autojulgamento, subjetivo; Sniffin' Sticks Test, objetivo). Ambas as análises de amostras pareadas foram realizadas com o teste de Wilcoxon signed rank test. A análise estatística foi realizada usando RStudio Team (2020), RStudio Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL. Software para macOS, versão 2021.09.0 + 351, em execução em um computador MacBook pessoal; e usando IBM® SPSS® Statistics for Windows, versão 27.0 (Armonk, NY: IBM Corp), em execução em um computador MacBook pessoal.

Para análise de biomarcadores não-pareados entre cornetos inferiores e pólipos nasais ou mucosa olfatória, usamos o teste de Mann-Whitney para variáveis não-paramétricas e o teste t não-pareado para variáveis paramétricas. As diferenças nas concentrações de biomarcadores entre pólipos nasais e mucosa olfatória foram analisadas através do teste de Wilcoxon para variáveis não paramétricas e um teste t pareado para variáveis paramétricas.

As comparações entre as concentrações de citocinas da mucosa olfatória, de pólipos nasais e de cornetos inferiores controles foram exibidas em gráficos do tipo Plots. Os gráficos variam do primeiro ao terceiro quartil (intervalo interquartil, IQR). A mediana é representada por uma linha horizontal. Os whiskers range variam do mínimo ao máximo. Outliers são valores entre 1,5 IQRs e 3 IQRs, a partir do final. Valores acima de 3 IQRs do final são definidos como extremos.

Devido a algumas ausências nos dados de acompanhamento pelos testes Sniffin' Sticks, utilizamos uma análise de efeito misto com correção por Geisser-Greenhouse correction, seguida pelo teste de comparação Halm-Sidak's comparison test, com variâncias individuais computadas para cada comparação. Os resultados nos gráficos são apresentados como média (pontos) para cada grupo \pm 95% IC (linhas verticais).

Para correlacionar o efeito de citocinas na mucosa olfatória e pólipos nasais na melhora do olfato, cada variável por grupo foi testada na distribuição normal com o teste de normalidade Shapiro-Wilk normality test. Se as concentrações estivessem normalmente distribuídas em ambos os grupos por citocina, utilizamos o teste de correlação Pearson's correlation test. Caso pelo menos uma das variáveis não apresentasse distribuição normal, utilizamos o teste não-paramétrico Spearmans' correlation test.

Além disso, verificamos as associações de NPS, asma, alergias e cirurgias prévias com a evolução do olfato.

As significâncias estatísticas foram expressas como * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

Utilizamos para análise estatística o software Prism GraphPad, versão 8 (GraphPad Software, La Jolla, Califórnia), em um computador pessoal.

5 RESULTADOS

Apresentamos o resultado pós-operatório da cirurgia Reboot em pacientes com RSCcPN severa não controlada (Figuras 14 e 15). Ao manter o periósteo o mais intacto possível durante a cirurgia, a mucosa sinusal volta a crescer através de células provenientes da cavidade nasal em um curto espaço de tempo, levando em média 2 semanas. A evolução também é satisfatória a longo prazo.

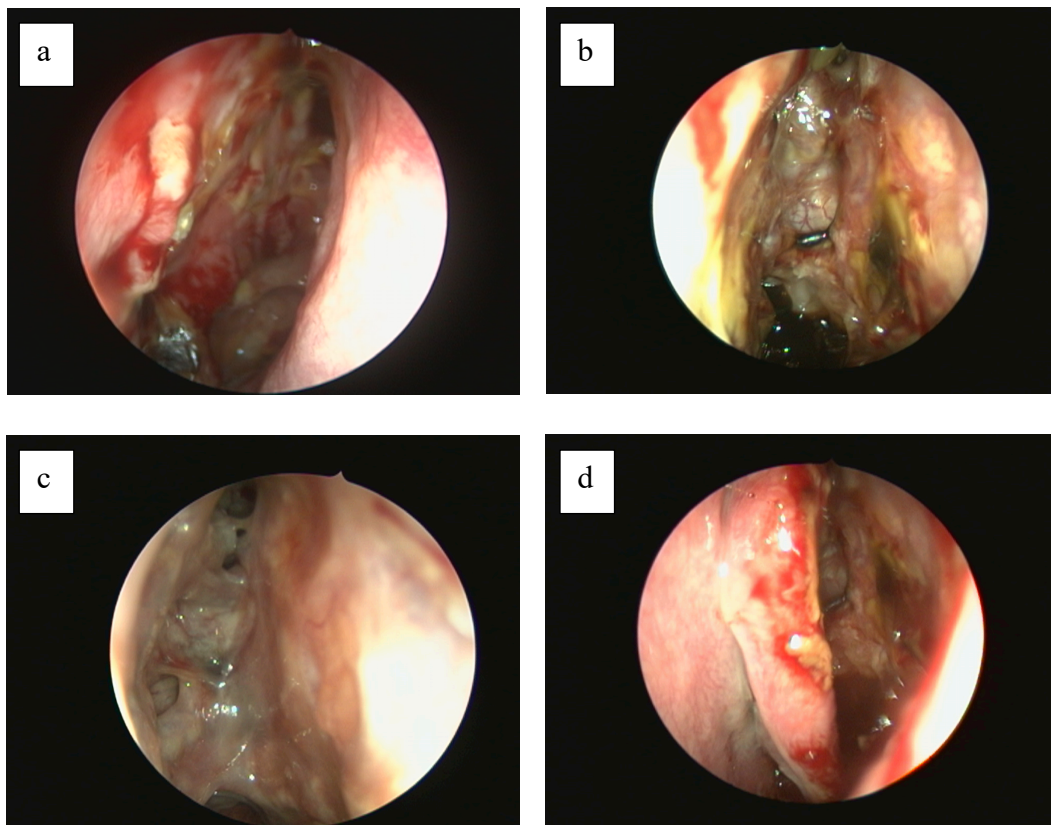


Figure 14. Pós-operatório de cirurgia Reboot com 2 semanas: retorno da mucosa nasal em seios etmoidais em 4 pacientes diferentes. a) fossa nasal esquerda; b) fossa nasal direita; c) região fronto-etmoidal direita, visualização de recesso frontal com abertura adequada; d) fossa nasal esquerda

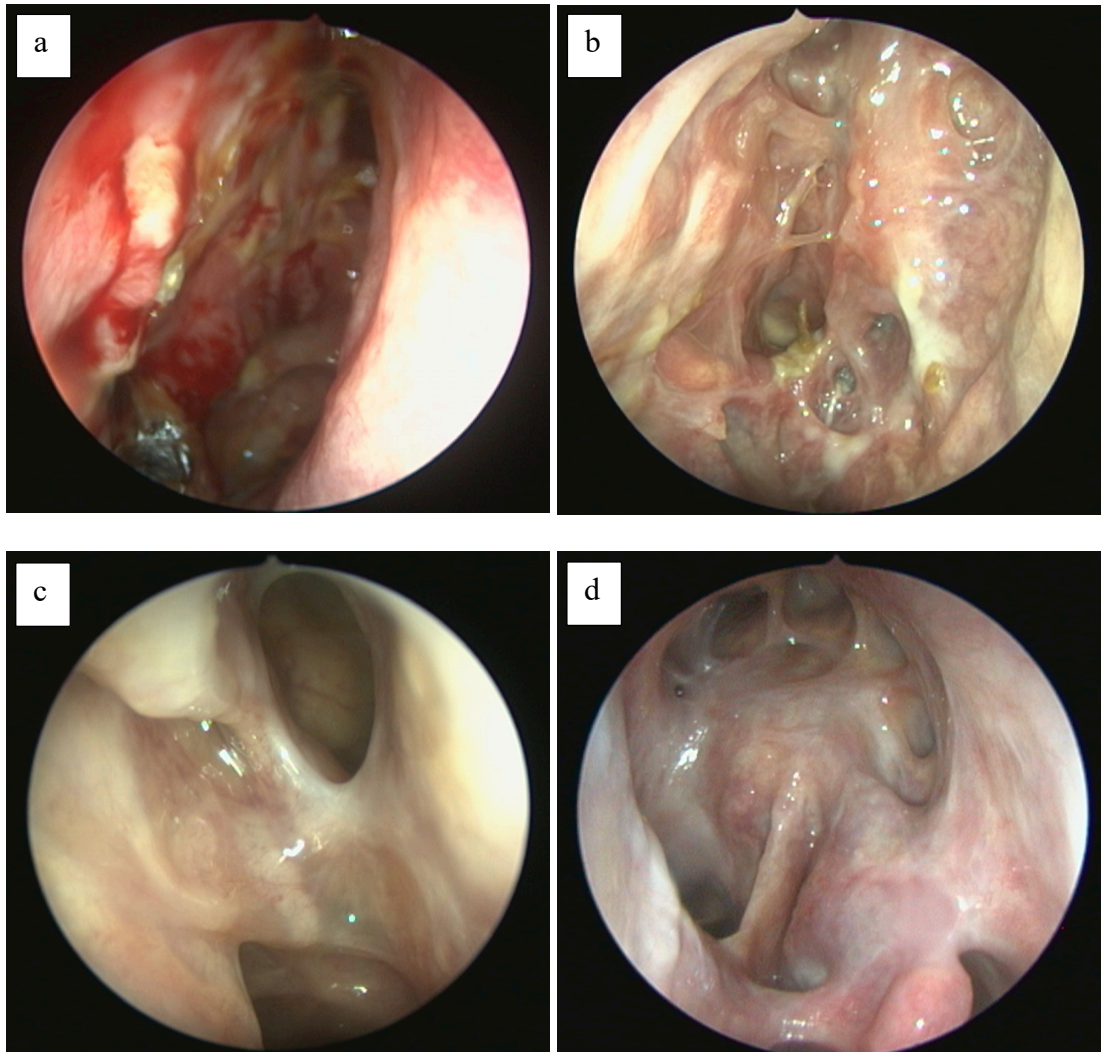


Figura 15. Acompanhamento pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia Reboot. a) fossa nasal esquerda, 14 dias; b) fossa nasal direita, 30 dias; c) fossa nasal direita, 90 dias; d) fossa nasal esquerda, DRAF III, 180 dias

5.1 Estudo retrospectivo

A tabela 3 mostra o número (%) de pacientes com diagnóstico de asma (de início precoce ou tardio) e com histórico de cirurgias anteriores (no Hospital universitário de Gent ou em outros hospitais externos).

	Reboot	Reboot+DRAFIII	ESS
Nº de pacientes	94	46	28
Nº (%) de pacientes com asma diagnosticada	30 (32%)	29 (63%)	10 (35,7%)
Nº (%) de pacientes com cirurgias prévias	52 (55,3%)	37 (80,4%)	13 (46,4%)

Tabela 3. Número (%) de pacientes com diagnóstico de asma e com histórico de cirurgias prévias

5.1.1 PONTUAÇÃO DE OLFATO PRÉ-OPERATÓRIO

Do total de 168 pacientes, 152 pacientes documentaram ao menos uma pontuação pré-cirurgia; 135 pacientes avaliaram subjetivamente seu desempenho olfatório como prejudicado em algum grau (88,8%) [grupo Reboot 89,6%; grupo ESS 85,2%], conforme mostrado na tabela 4.

Pontuação olfato	Reboot (% pacientes)	ESS (% pacientes)	Total [n (% pacientes)]
0	43,2%	55,5%	69 (45,5%)
1	37,6%	29,6%	55 (36,2%)
2	8,8%	--	11 (7,2%)
3	10,4%	14,8%	17 (11,2%)

Tabela 4. Distribuição das pontuações de olfato no pré-operatório em ambos os grupos

5.1.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS REBOOT E ESS

As pontuações do olfato foram similares em ambos os grupos até os 9 meses após a cirurgia, havendo aumento da pontuação em ambos os grupos em comparação aos valores prévios à cirurgia, significância estatística pré- vs. 3 meses pós-cirurgia para ambos os grupos, $p < 0,05$. Em 6 meses, Reboot mostrou melhora de no mínimo um nível do olfato em 73% dos casos, enquanto houve piora em no mínimo um nível em 9,6% dos casos. Pós 6 meses de ESS, o olfato piorou no mínimo em um nível em 8%. Aos 9 meses, enquanto a melhora das pontuações foi mantida no grupo Reboot, pacientes do grupo ESS relataram pontuações piores. Nos tempos de 18 e 24 meses, pacientes do grupo Reboot obtiveram um desempenho significativamente melhor do que pacientes do grupo ESS, $p = 0,007$ e $p = 0,001$, respectivamente (Figura 16).

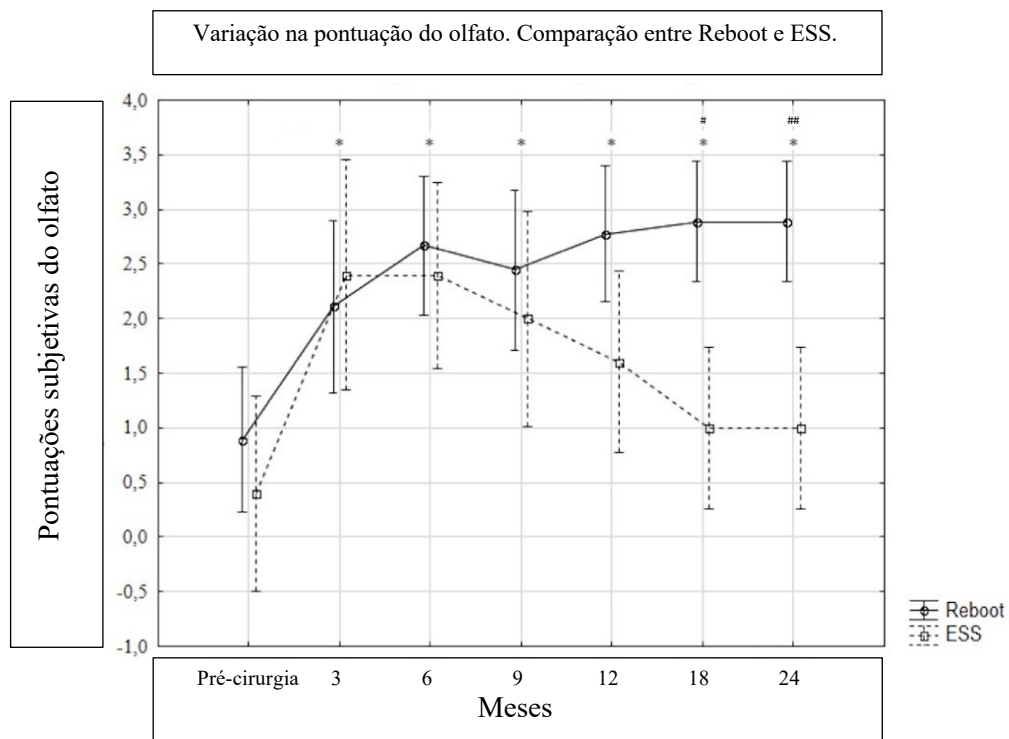


Figura 16. Pontuação de olfato nos grupos Reboot e ESS antes da cirurgia e até 24 meses pós cirurgia

Legenda: A significância estatística foi alcançada para dados pré-cirurgia vs 3 meses, $p < 0,05$. Foi observado diferença significativa entre Reboot e ESS em 18 e 24 meses pós-operatório (# $p = 0,007$; ## $p = 0,001$). Escala baseada no autojulgamento do paciente, pontuações de 0 a 3

5.1.3 REBOOT + DRAF III VS. REBOOT COM ACESSO AOS ÓSTIOS DOS SEIOS FRONTAISIS

Em uma análise extra, comparamos a abordagem Reboot incluindo DRAF III versus Reboot sem DRAF III (apenas associado a abertura do óstio dos seios frontais). As pontuações do olfato foram semelhantes entre esses dois grupos durante todo o período (Figura 17). A significância estatística foi alcançada comparando os momentos pré-operatório vs. 3 meses pós-operatório para cada cirurgia, $p < 0,05$. As diferenças entre os grupos não foram estaticamente significativas.

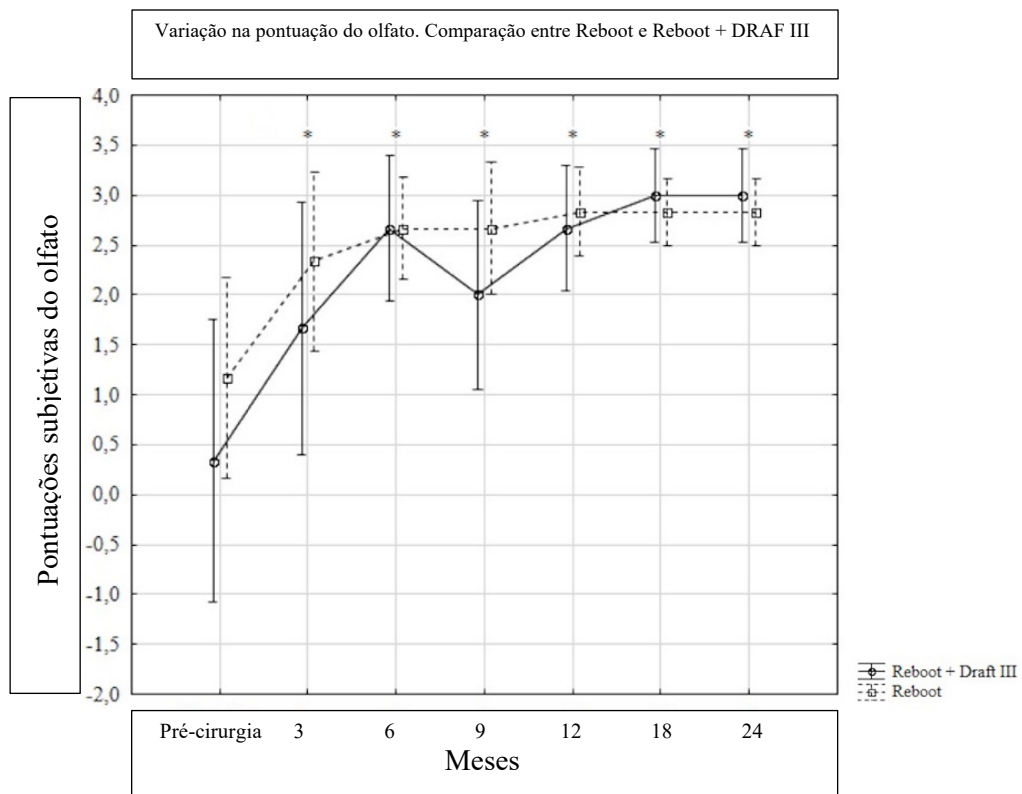


Figura 17. Pontuações do olfato para Reboot + DRAF III e Reboot, do pré-operatório até 24 meses pós cirurgia

Legenda: Significância estatística no tempo pré-cirurgia vs. 3 meses pós-cirurgia, $p < 0,05$, para cada técnica. A comparação entre as técnicas cirúrgicas em cada momento apresenta $p > 0,05$, o que mostra não haver diferença estatisticamente significativa entre as técnicas. Escala baseada no autojulgamento dos pacientes, pontuações de 0 a 3

5.1.4 PONTUAÇÃO DE OLFATO 3 (NORMOSMIA)

O estudo mostrou que os pacientes Reboot já se consideravam normósmicos aos 6 meses em 44,6% e aos 12 meses em 60,5%. Apresentamos na figura 18 o resultado completo dos pacientes que alcançaram o nível 3 de olfato após a cirurgia (normosmia). Embora no grupo ESS, uma porcentagem maior de pacientes tenha relatado normosmia em 3 e 6 meses de pós-operatório, esse resultado não se manteve após este período até os 2 anos. Uma proporção maior de pacientes do grupo Reboot relatou normosmia em 24 meses (aproximadamente 90%), enquanto a taxa de normosmia alcançou 20% no grupo ESS no mesmo período.

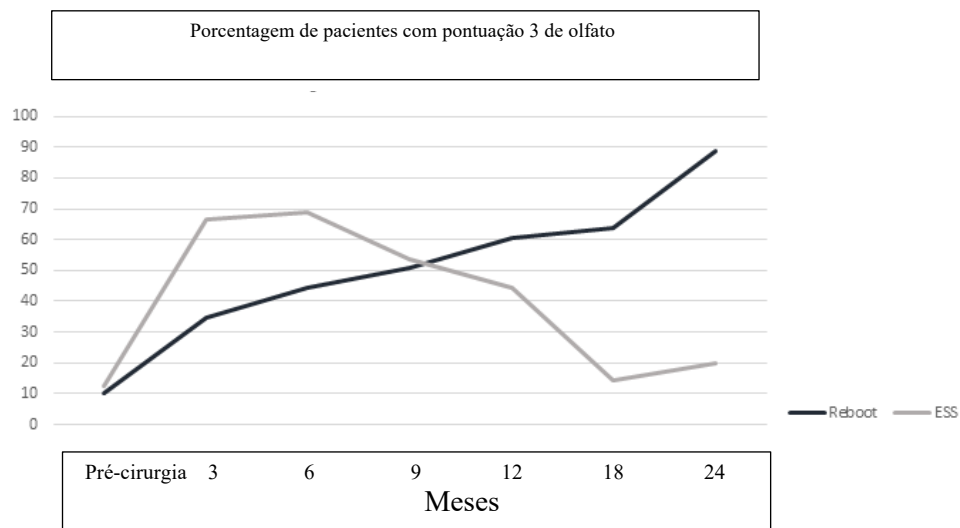


Figura 18. Porcentagem de pacientes que apresentaram a pontuação 3 de olfato antes da cirurgia e em até 24 meses após cirurgias Reboot e ESS

5.1.5 CORRELAÇÕES DE FATORES

A correlação de fatores, por Spearman's Rank-order correlation test, mostrou que número mais alto de cirurgias prévias se correlaciona com pontuações de olfato mais baixas pré-cirurgicamente, além de também se correlacionar com asma. Ambas as correlações $p < 0,05$. Não houve correlação estatisticamente significativa entre número de cirurgias prévias e alergias.

5.1.6 RECORRÊNCIA DE PÓLIPOS

Analisamos a recorrência de pólipos ao longo de 2 anos com o intuito de auxiliar no estudo da cinética olfatória. Foi demonstrado com significância estatística taxas mais altas de recorrência de pólipos dentro do grupo ESS, em comparação com o grupo Reboot, independente do tamanho dos pólipos, o que é mostrado nos gráficos de Kaplan-Meier ($NPS \geq 1$ e $NPS > 2$) na figura 19.

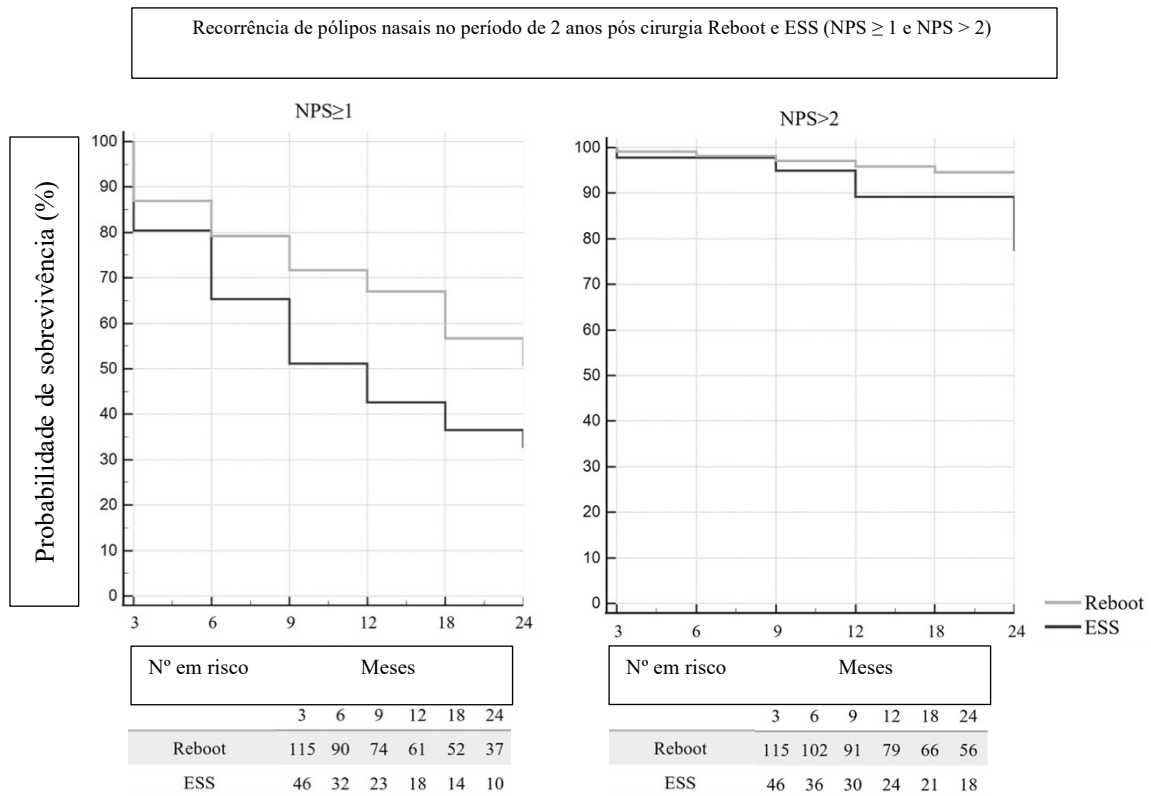


Figura 19. Análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para grupos de Reboot e ESS

Legenda: O gráfico mostra a ocorrência do evento NPS ≥ 1 e NPS > 2 para cada momento, até 2 anos de seguimento. Comparação das curvas de sobrevivência pelo teste de Logrank: NPS ≥ 1 , $p = 0,038$; NPS > 2 , $p = 0,044$

5.2 Estudo prospectivo

A técnica Reboot foi utilizada em todos pacientes RSCcPN. Porém, além de Reboot, 2 pacientes se submeteram ao procedimento DRAF III; septoplastia foi realizada em combinação em 5 pacientes; perfuração septal foi corrigida em 1 paciente; foi realizado retalho de mucosa da parede nasal lateral ao recesso frontal em 1 paciente; turbinoplastia de cornetos inferiores bilateral foi realizada em 9 casos e unilateral em 2 casos; 5 pacientes tiveram ressecção parcial unilateral do corneto médio; 1 paciente teve ambos os cornetos médios ressecados durante

cirurgia prévia e 1 paciente se submeteu a turbinectomia total de cornetos inferiores em cirurgia prévia.

Pacientes do grupo controle se submeteram a turbinectomia parcial de cornetos inferiores.

5.2.1 ESTUDO PILOTO

Os resultados do estudo piloto se destinaram a fornecer suporte e poder estatístico ao estudo retrospectivo. Scores subjetivos de olfato foram coletados de 7 homens e 3 mulheres, idade média $54,6 \pm 13,9$ (27 a 73 anos), nos tempos 1-4 dias antes da cirurgia e 1 mês pós Reboot.

As comparações entre o autojulgamento e o TDI em porcentagem prévios e posteriores à cirurgia mostraram que não há diferença estatística entre as medianas, $p = 0,67$ e $p = 0,79$, respectivamente. Scores subjetivos e objetivos foram similares com significância estatística.

Além disso, a comparação entre a pontuação basal TDI com o TDI após 1 mês de cirurgia apresentou aumento do valor da mediana (15,5 para 26,5), $p = 0,02$, erro padrão = 7,13. Para as pontuações subjetivas, a comparação entre o autojulgamento pré e pós-operatório também mostrou aumento do valor da mediana (20 para 52,5), $p = 0,01$, erro padrão = 8,42.

Esses resultados sugerem que os pacientes autoavaliaram seu olfato com acurácia ao utilizar uma pontuação baseada em porcentagem, estando de acordo com as pontuações de seus testes objetivos, tanto prévios quanto posteriores ao procedimento cirúrgico. Além disso, a cirurgia Reboot melhorou a pontuação objetiva e a subjetiva do olfato em 1 mês de pós-operatório, com significância estatística.

5.2.2 MUCOSA OLFATÓRIA E INFLAMAÇÃO TIPO-2

Foram coletadas amostras de pólipos nasais e mucosa olfatória de 16 pacientes com RSCcPN e amostras de cornetos inferiores de 20 pacientes controle sem RSC. Cada paciente com RSCcPN forneceu amostra de pólipo nasal e amostra de mucosa olfatória. Considerando a data da cirurgia como referência para cálculo da idade, a idade mínima foi 19 anos e a máxima 73 anos, média de 46 anos de idade. Para grupo controle, 16 pacientes são do sexo masculino e 4 do sexo feminino; 2 apresentam asma, 11 apresentam alergia, nenhum apresenta DREA e 1 apresenta história de cirurgia nasal prévia.

A tabela 5 mostra o perfil dos pacientes que se submeteram a biópsia de mucosa olfatória e polipectomia durante cirurgia Reboot.

Total (Homens - Mulheres)	Idade mín - máx (média)	Alergias* (%)	Asma (%)	DREA (%)	GCS (%)	Cirurgias prévias (%)	Nº cirurgias prévias			
							0	1	2	3
16 (9-7)	19-73 (46)	8 (50%)	11 (68,75%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	11 (68,7%)	5	6	4	1

Tabela 5. Perfil de pacientes: Total (homens - mulheres), idade mínima-máxima (média), número de casos apresentando alergias (Skin prick test), asma, DREA, uso de corticosteroide sistêmico (GCS) pré-cirúrgico, história de cirurgias prévias e número de cirurgias prévias (0, 1, 2 ou 3)

*gato, cachorro, frango, outros animais, árvores, grama, ácaros, fungos (*Alternaria*, *Aspergillus fumigatus*)

As análises histológicas e imuno-histoquímicas das amostras de áreas olfatórias coletadas durante cirurgia foram realizadas para determinação de tecido olfatório.

Posteriormente, utilizamos Luminex ou Unicap 100 para análise inflamatória comparativa entre tecido olfatório, pólipos nasais e cornetos inferiores de controles.

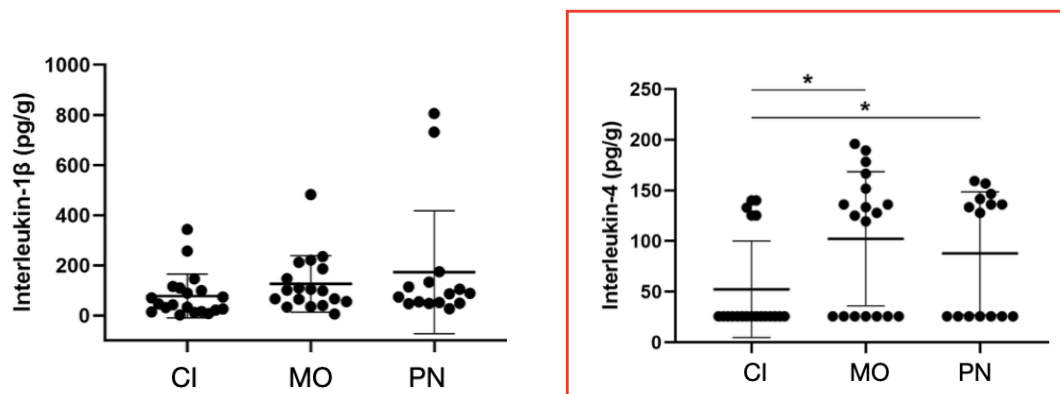
Determinação do tecido olfatório

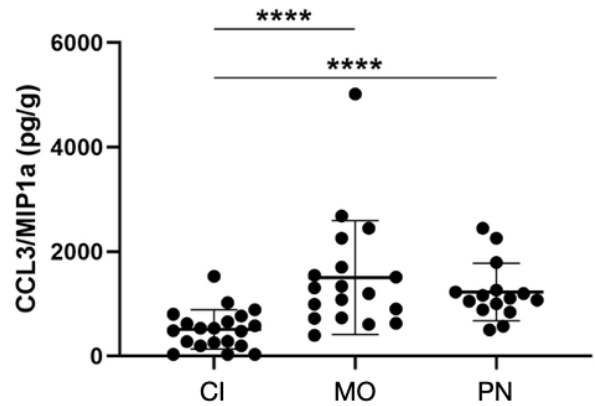
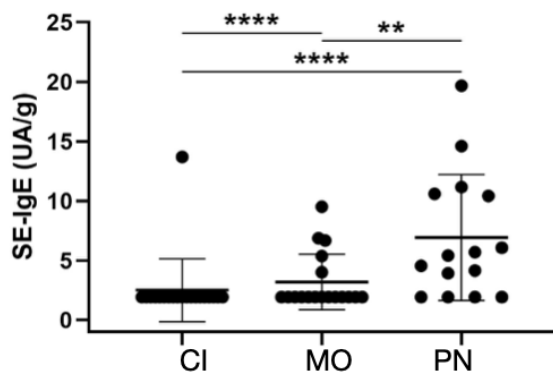
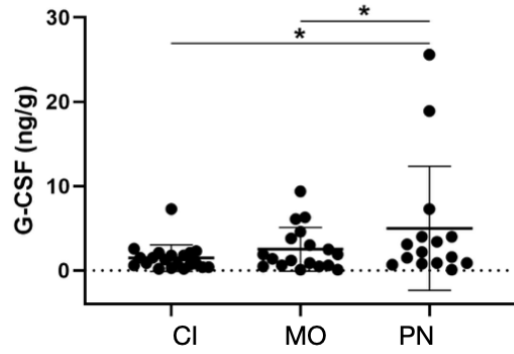
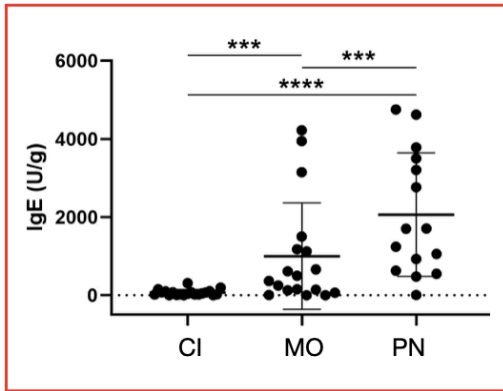
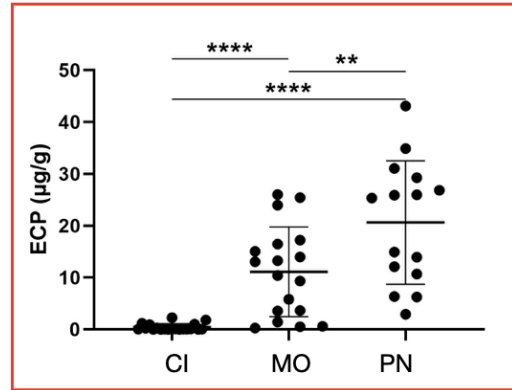
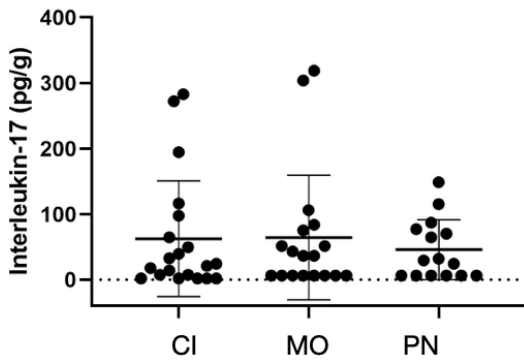
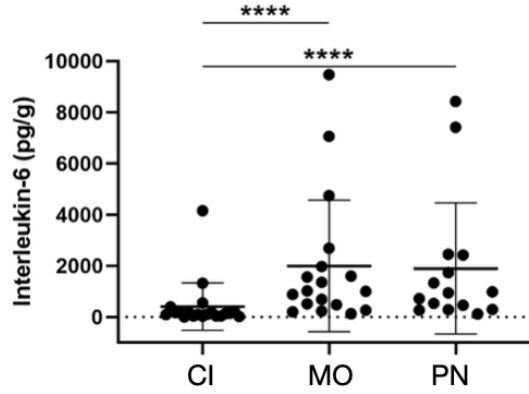
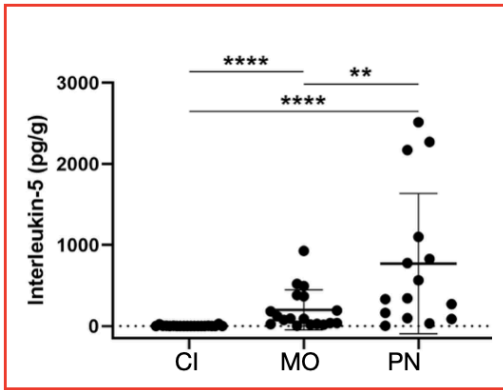
Coloração com hematoxilina e eosina (H&E) e microscopia óptica: Foi encontrado feixes nervosos na lâmina própria, epitélio pseudoestratificado e membrana basal fina. Não havia presença de células caliciformes.

Imuno-histoquímica e microscopia óptica: Presença de marcadores neuronais e axonais Produto do gene da proteína (Pgp 9.5) e Anti-beta tubulina III (TU-20). Dados não quantificados, análise realizada apenas para confirmação do tecido.

Biomarcadores da mucosa olfatória, comparação com pólipos nasais e controles

Comparamos as concentrações dos biomarcadores inflamatórios na mucosa olfatória, pólipos nasais e controles através da análise por Luminex ou Unicap 100 imunoenensaio (Figura 20). Os dados mostram presença significativa de inflamação tipo-2 (IgE, IL4, IL5 e ECP) na mucosa olfatória, assim como nos pólipos nasais. Além disso, CCL3 (MIP1a) e CCL4 (MIP1b) estão aumentados na mucosa olfatória e nos pólipos nasais, sem diferença significativa entre MO vs. PN. Não há diferença nas concentrações da citocina tipo-3 IL-17 entre os grupos.





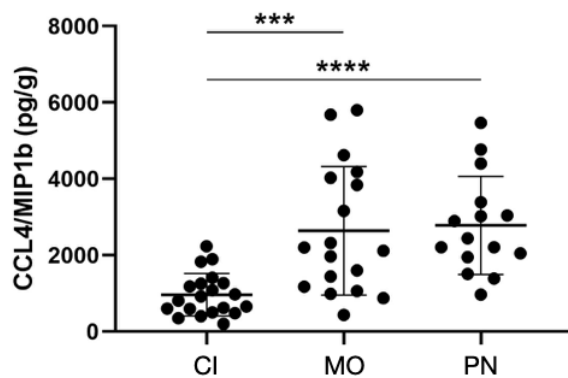


Figura 20. Concentrações de biomarcadores na mucosa olfatória de 16 pacientes com RSCcPN. Amostras de pólipos nasais foram coletadas dos mesmos pacientes e analisadas para comparação. Cornetos inferiores de 20 pacientes sem RSC foram grupo controle. Os gráficos plots mostram um padrão de semelhança entre biomarcadores da mucosa olfatória e de pólipos nasais (inflamação do tipo-2)

Legenda: Significâncias estatísticas foram expressas como * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos; IL: Interleucina; ECP: Proteína Catiônica Eosinofílica; IgE: Imunoglobulina-E; G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos; CCL: ligante de quimiocina; SE-IgE: IgE específica para enterotoxina de *Staphylococcus aureus*; CI: corneto inferior; MO: mucosa olfatória; PN: pólipo nasal. Destaques em vermelho: inflamação tipo-2

Correlações entre as concentrações de citocinas na mucosa olfatória

As correlações entre as concentrações de citocinas na mucosa olfatória são apresentadas na figura 21. Mostramos que resposta do tipo-2 está presente na mucosa olfatória, comprovada por correlações significativas entre ECP, IgE e IL-5.

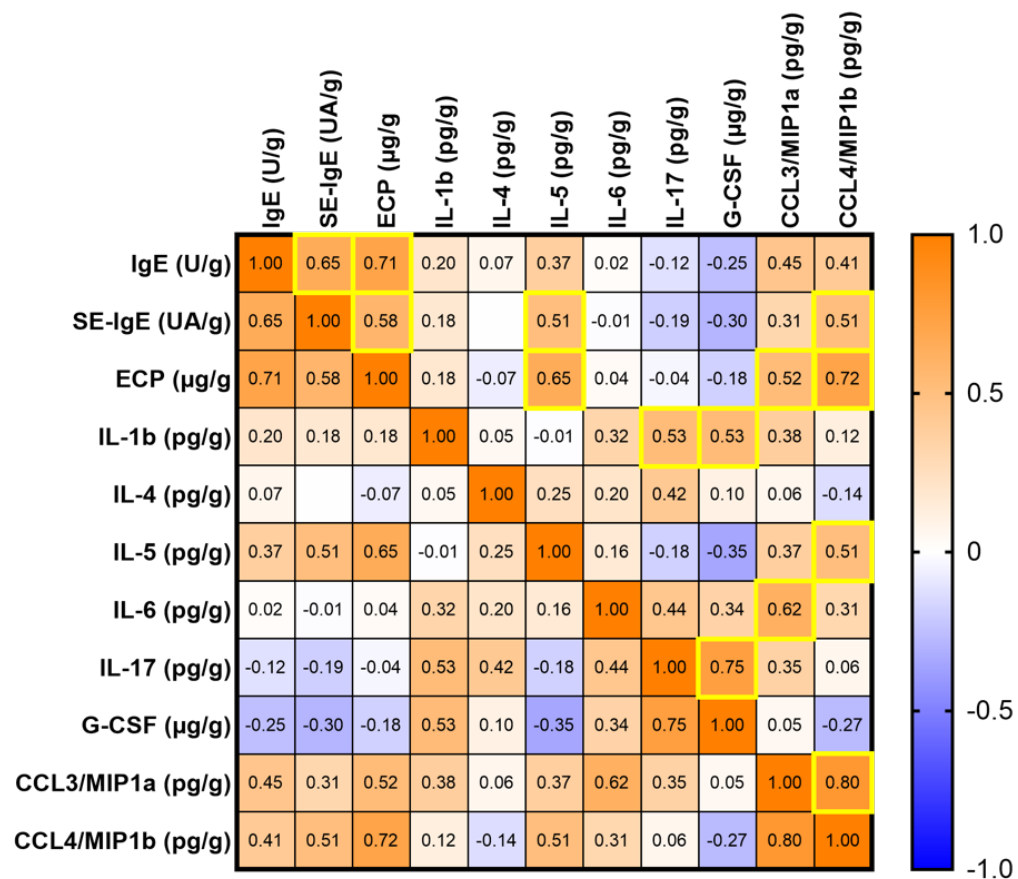


Figura 21. As correlações entre as concentrações de citocinas na mucosa olfatória mostram que a resposta inflamatória do tipo-2 está presente neste tecido em pacientes com RSCcPN

Legenda: Laranja: correlação positiva; azul: correlação negativa; quadrado amarelo: correlação significativa

5.2.3 CINÉTICA OLFATÓRIA

Testes do Sniffin' Sticks

O total de 12 pacientes com RSCcPN foram acompanhados pelo Sniffin' Sticks test, previamente à cirurgia Reboot até 6 meses de pós-operatório. A tabela 6 mostra o perfil dos pacientes acompanhados pelo teste psicofísico do Sniffin' Sticks estendido.

Total (Homens - Mulheres)	Idade mín - máx (média)	Tabagismo (%)	Alergias* (%)	DREA (%)	Asma (%)	GCS (%)	Biológicos (%)	Cirurgias prévias (%)	Nº cirurgias prévias		
									0	1	2
12 (7-5)	19-73 (46)	1 (8,3%)	10 (83,3%)	0 (0%)	9 (75%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	7 (58,3%)	5	2	5

Tabela 6. Perfil dos pacientes acompanhados pelo teste Sniffin' Sticks: total de pacientes (homens - mulheres), idade mínima-máxima (média), número de tabagistas, de portadores de alergias (Skin prick test), de DREA, asma, uso de corticosteroide sistêmico pré-cirúrgico, uso de biológicos, história de cirurgias prévias e número de cirurgias prévias (0, 1 ou 2)

*gato, cachorro, frango, outros animais, árvores, grama, ácaros, fungos (*Alternaria*, *Aspergillus fumigatus*)

Cinética olfatória e do paladar

Apresentamos na figura 22 os resultados da pontuação subjetiva do olfato (%), pontuação do paladar (%) e pontuações objetivas do teste Sniffin' Sticks - limiar, discriminação, identificação e TDI. Relatamos melhora significativa nos scores de paladar após Reboot com duração de pelo menos 6 meses pós cirurgia. Embora a pontuação subjetiva do olfato tenha melhora ao longo de 6 meses sem significância estatística, as pontuações objetivas TDI melhoraram significativamente e em apenas 1 mês. O aumento precoce no score do TDI foi devido principalmente a melhora nos scores de discriminação e de identificação. A melhora nos scores de limiar foi limitada.

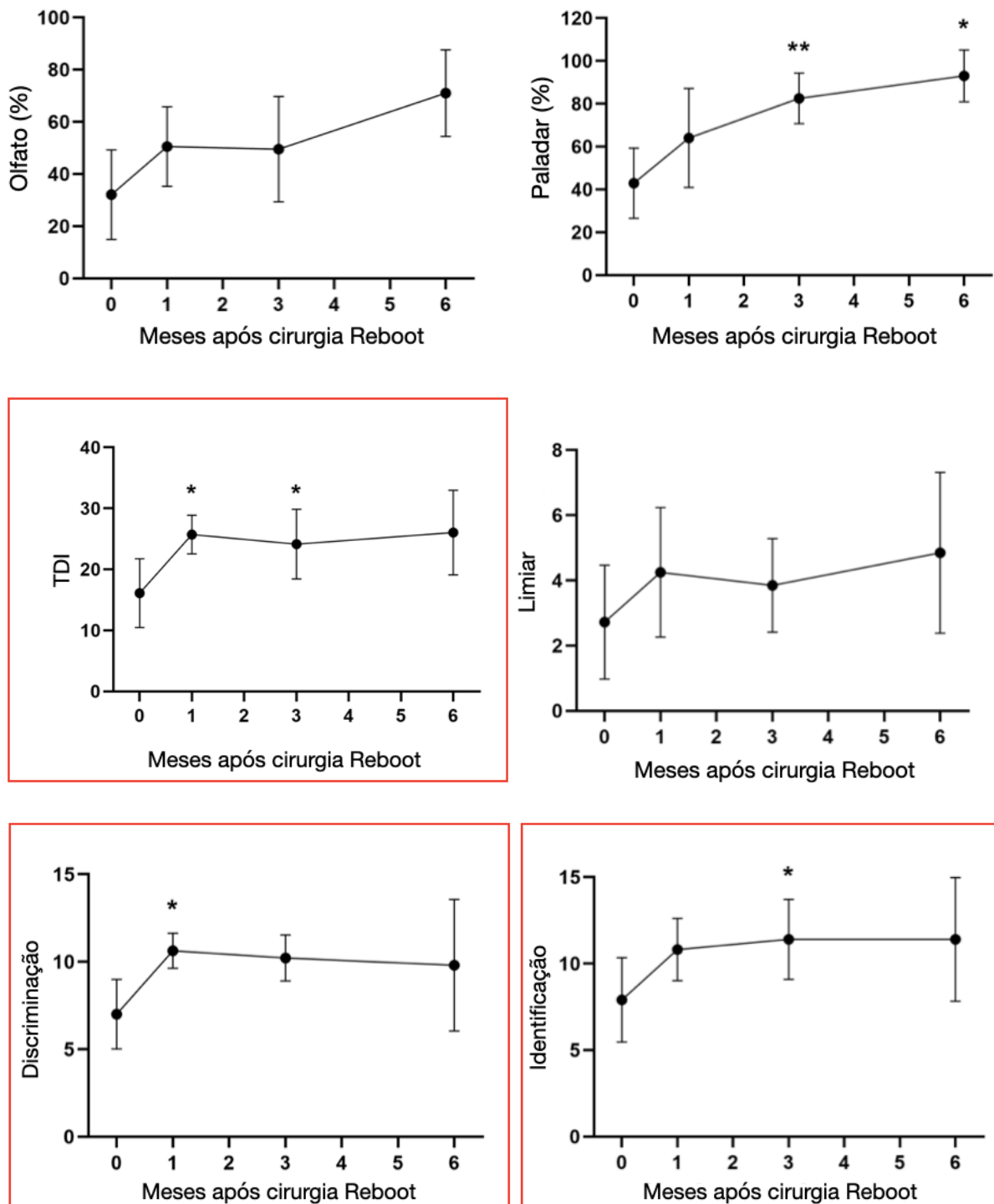


Figura 22. A cinética do olfato (subjetiva e objetivamente) e do paladar em um seguimento prévio à cirurgia até 6 meses após Reboot

Legenda: 0 = 1-4 dias antes da cirurgia; 1 = 1 mês após; 3 = 3 meses após; 6 = 6 meses após a cirurgia Reboot. *,** = com significância estatística. Olfato (%), Paladar (%) = pontuações

subjetivas. Limiar, Discriminação, Identificação = etapas do teste Sniffin' Sticks. TDI = score total. Destaques em vermelho: Sniffin' test com significância estatística

Efeito dos biomarcadores pré-operatórios nos scores do olfato pré e pós-operatórios

As correlações entre os scores do olfato (por Sniffin' Sticks tests em 1, 3 e 6 meses de pós-operatório) e as concentrações de biomarcadores da mucosa olfatória mostram, com significância estatística, que há correlação negativa entre a evolução nos scores olfatórios de pós-operatório e marcadores inflamatórios não tipo-2 (Tabela 7). Níveis aumentados de IL-1b, IL-6, IL-17, G-CSF e CCL3 na mucosa olfatória em pré-operatório estão significativamente correlacionados a uma pior evolução clínica do olfato e paladar. Contrariamente, mostramos que ocorre correlação positiva entre evolução dos scores de olfato e concentrações de citocina do tipo-2 IL-5 em pólipos nasais, na tabela 8.

Mucosa olfatória		
Correlação	p	r
IL1b vs. Lim 3m	0,017	-1,000
IL1b vs. Dis 3m	0,033	-0,975
IL6 vs. Lim 1m	0,048	-0,786
IL6 vs. Id 1m	0,022	-0,100
IL17 vs. Lim 1m	0,029	-0,852
IL17 vs. Id 1m	0,032	-0,849
IL17 vs. TDI 1m	0,005	-0,913
GCSF vs. TDI 1m	0,028	-0,786
CCL3 vs. Lim 3m	0,048	-0,882
CCL3 vs. Dis 3m	0,047	-0,883
CCL3 vs. Id 1m	0,012	-0,842
CCL3 vs. TDI 1m	0,044	-0,719

Tabela 7. Correlações significativas entre evolução nos scores do olfato pós-operatório e concentrações de citocinas na mucosa olfatória, com valores de p e r

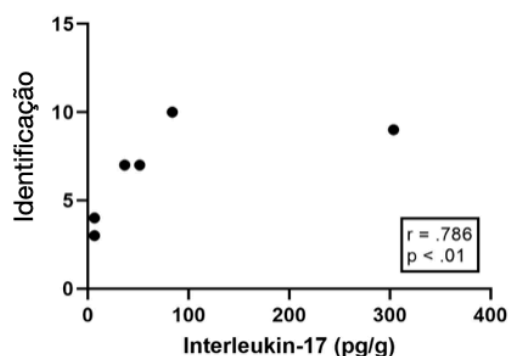
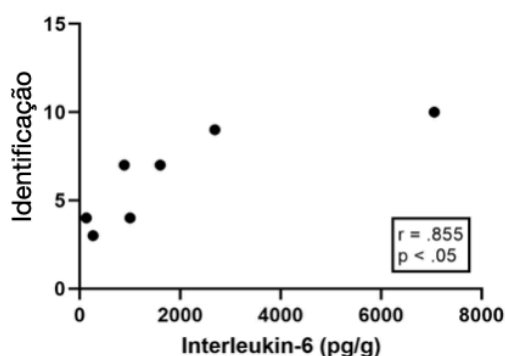
Legenda: Lim = limiar, Dis = discriminação, Id = identificação, vs. = versus; 1m = 1 mês; 3m = 3 meses; $p < 0,05$ = significância estatística; r = coeficiente de correlação

Pólipos nasais		
Correlação	p	r
IL1b vs. Lim 1m	0,017	-0,943
IL1b vs. TDI 1m	0,007	-0,929
IL5 vs. TDI 1m	0,048	+0,786
CCL3 vs. Id 3m	0,001	-0,999

Tabela 8. Correlações significativas entre evolução nos scores do olfato pós-operatório e concentrações de citocinas em pólipos nasais, com valores de p e r

Legenda: Lim = limiar, Dis = discriminação, Id = identificação, vs. = versus; 1m = 1 mês; 3m = 3 meses; $p < 0,05$ = significância estatística; r = coeficiente de correlação

Em relação às correlações entre a clínica pré-cirurgia e os marcadores tipo-2 e tipo-3, os scores pré-operatórios de olfato e paladar estão positivamente associados aos níveis de citocinas tipo-3, na mucosa olfatória pré-cirurgia (Figura 23), enquanto os scores pré-operatórios de olfato e paladar estão negativamente associados às concentrações de interleucina-5 (tipo-2), nos pólipos nasais pré-cirurgia (Figura 24). A citocina IL-5 é um marcador tipo-2 de fácil aferição, a qual é acompanhada por variações correspondentes de IL-4 e IL-13.



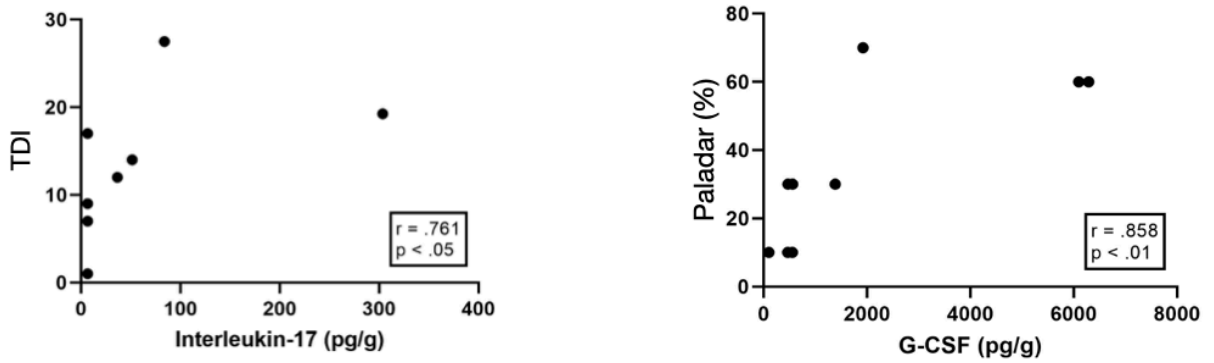


Figura 23. Os scores pré-operatórios de olfato e paladar estão positivamente associados aos níveis de citocinas tipo-3 na mucosa olfatória pré-cirurgia

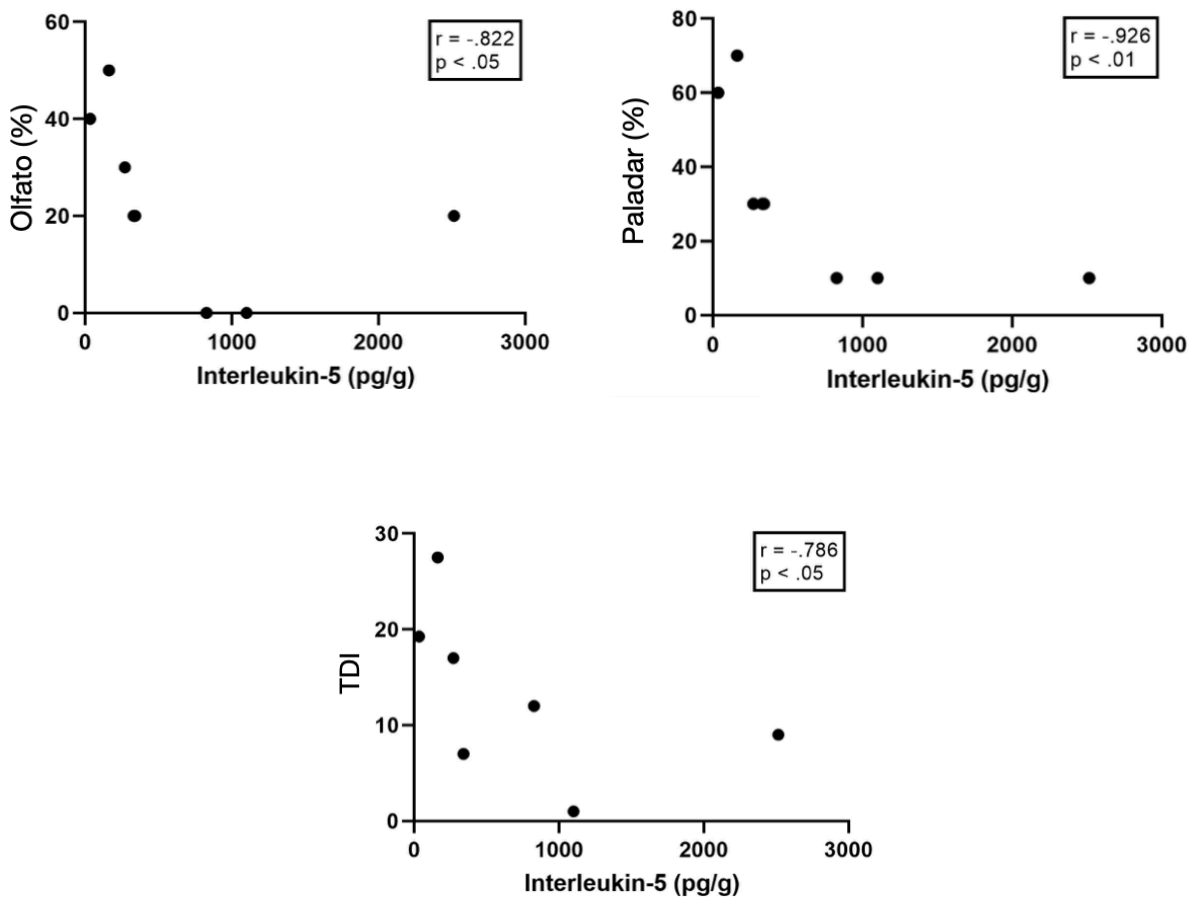


Figura 24. Os scores pré-operatórios de olfato e paladar estão negativamente associados às concentrações de interleucina-5 (tipo-2) nos pólipos nasais pré-cirurgia

Baseado na elevação de IL-5, a inflamação tipo-2 em pólipos nasais está associada a pior olfato e paladar pré-cirurgia, mas à melhora significativa destes sentidos após Reboot. Quanto mais severo é o estado inflamatório pré-operatório, mais significativa é a melhora clínica em pós-operatório. Estes resultados indicam que os níveis de IL-5 nos pólipos nasais é um marcador importante e conveniente para o sucesso da cirurgia Reboot na melhora do olfato e paladar.

Por outro lado, a inflamação tipo-3 na mucosa olfatória, baseada em IL-6, IL-17 e G-CSF, está associada a melhor olfato e paladar pré-cirurgia, mas a uma pior evolução destes sentidos após Reboot.

Não houve correlações significativas entre olfato/paladar e inflamação tipo-2 na mucosa olfatória, seja antes ou após a cirurgia. Assumimos que pacientes com níveis mais elevados de marcadores tipo-2 na mucosa olfatória são casos mais severos de RSCcPN e, embora obtenham melhora no olfato com a cirurgia, apresentam respostas menos significativas.

Associações com marcadores clínicos

Analizamos também a associação dos scores de olfato e scores pré-cirurgia de pólipos nasais (NPS), mostrando que NPS não foi associado a melhora ou piora do olfato após a cirurgia Reboot. Da mesma forma, asma, alergias e cirurgias prévias não apresentaram associação com a evolução do olfato.

Evidências para a prática clínica

Mostramos que, antes da cirurgia, 50% dos pacientes apresentavam anosmia e 50% hiposmia. A porcentagem de pacientes que atingiu normosmia após 1, 3 e 6 meses foi de 16,7%, 25% e 33,3%, respectivamente, enquanto a porcentagem de pacientes que atingiu ou manteve

hiposmia foi de 83,3%, 75% e 66,7%, respectivamente. Nenhum paciente permaneceu anósmico no seguimento pós-operatório em 1, 3 e 6 meses.

6 DISCUSSÃO

No pós-operatório de cirurgia nasal, a cinética da função olfatória é dependente dos estágios de cicatrização das feridas paranasais, descritas por Hosemann e colaboradores em 1991. Em nosso primeiro estudo, a função olfatória foi analisada retrospectivamente a cada 3 meses durante 1 ano e, após, semestralmente até 2 anos de acompanhamento, com foco em 3 meses, quando o processo de cicatrização ainda está em andamento, em 6 meses, quando a cicatrização está praticamente completa, aos 12 meses, como primeira avaliação de longo prazo, e aos 18 e 24 meses, como segunda e terceira avaliações de longo prazo.

No estudo retrospectivo mostramos que, embora os scores subjetivos do olfato tenham sido similares nos grupos Reboot e ESS até 9 meses pós cirurgia, melhores scores foram mantidos apenas no grupo Reboot após este período, com pacientes do grupo ESS relatando scores significativamente piores em 18 e 24 meses de pós-operatório. No grupo Reboot, aproximadamente 60% e 90% dos pacientes alcançaram normosmia subjetiva em 18 e 24 meses respectivamente, enquanto no grupo ESS normosmia atingiu aproximadamente 10% e 20% dos casos no mesmo período, respectivamente.

Os efeitos olfatórios da cirurgia funcional sinusal e dos biológicos em pacientes com RSCcPN foram já avaliados em diversos estudos (Olsson and Stjärne 2010, De Régloix, Baumont et al. 2013, AlBader, Levine et al. 2017, Bachert, Han et al. 2019, Bachert, Zinreich et al. 2020). Nosso estudo retrospectivo utilizou auto-julgamentos com pontuações subjetivas, baseado no estudo de Nguyen et al. (2012), o qual mostrou que autoavaliações e medidas da função olfativa se correlacionaram fortemente antes e após cirurgia em pacientes com pólipos nasais e disfunção olfatória, considerando seguimentos de curto e longo prazo (6 semanas e 7 meses de pós-operatório). A auto-avaliação não foi confiável apenas no pré- e pós-operatório de pacientes normosmicos. Além do estudo de Nguyen et al., também realizamos um estudo

piloto prospectivo de curto prazo de 1 mês, garantindo a mesma correlação de scores em nossos próprios pacientes.

Em nosso estudo prospectivo, demonstramos que ocorre especificamente inflamação tipo-2 no tecido olfatório de pacientes com RSCcPN severa. Similarmente, Mullol et al., em 2021, demonstraram no mesmo perfil de pacientes que os scores olfatórios basais se correlacionaram com marcadores inflamatórios tipo-2 locais e sistêmicos, com exceção para IgE total sérica.

Assim como em nossos estudos, Soler e colaboradores, em 2021, também discorreram sobre a limitada atenção clínica voltada para a avaliação baseada em endótipos inflamatórios. Os autores analisaram 26 biomarcadores presentes no muco de fenda olfatória e os comparou com as percepções olfatórias dos pacientes. Similarmente ao nosso estudo com biópsias de tecido olfatório, eles concluíram que biomarcadores de muco permitem agrupar e organizar pacientes em endótipos clinicamente significativos. Embora tenhamos demonstrado que a disfunção olfatória esteja intimamente relacionada à inflamação tipo-2, ressaltamos que ainda são necessários mais estudos sobre endotipagem olfativa baseada em tecidos.

Nossos estudos tiveram como objetivo fortalecer a ideia de modificação da doença polipose nasal, através da remoção completa da mucosa sinusal doente, permitindo o crescimento de mucosa sinusal sã pós cicatrização. Além disso, tão importante quanto a não-recorrência de pólipos, nos preocupamos com a recuperação do olfato pois, devido à extensão da remoção da mucosa, a função olfatória poderia ser deteriorada.

Na literatura, em geral, ESS parece fornecer regulares resultados olfatórios para pacientes com RSCcPN. AlBader et al. (2017) realizaram uma revisão da literatura com foco nos resultados olfatórios objetivos, através de estudos prospectivos e de curto prazo. As evidências que suportam a evolução do olfato pós ESS são conflitantes, variando em melhora de 25% a 100%. Os autores concluíram que a RSCcPN é o grupo mais responsivo à cirurgia.

No entanto, ainda não há consenso sobre a extensão da intervenção cirúrgica em pacientes com RSCcPN e disfunção olfatória. Em nossos estudos estabelecemos esta extensão pela descrição da técnica cirúrgica Reboot, visando a remoção mais completa possível da mucosa doente e sua inflamação tipo-2, tendo como marcadores do controle da inflamação a restituição do olfato e a queda nas taxas de recorrência de pólipos.

Federspil e colaboradores, em 2008, mostraram que ESS melhorou significativamente a disfunção olfatória em uma grande proporção de pacientes com RSCcPN, aumentando os scores olfatórios de forma constante até o desfecho de 6 meses de pós-operatório. Os pacientes incluídos não tinham histórico de cirurgia sinusal anterior, mas 8% sofriam de intolerância ao ácido acetilsalicílico (DREA). Nosso estudo prospectivo com a cirurgia Reboot suporta semelhantes bons resultados, usando o mesmo teste Sniffin' Sticks estendido para avaliação em pontos de tempo comparáveis. No entanto, devemos salientar que o perfil de pacientes analisado por nós foi RSCcPN severa e não controlada, com inflamação do tipo-2 demonstrada.

Haxel (2019) demonstrou através da revisão de 24 estudos que ESS pode melhorar o olfato em aproximadamente 50% dos pacientes com RSC, mostrando modificações ainda maiores nos pacientes que apresentavam polipose nasal, eram anósmicos antes da cirurgia e não tinham história de cirurgia nasal prévia. Piora do olfato foi encontrada em até 10% dos casos. Os tempos de seguimento nesses estudos variaram entre 0,5 e 28 meses (média de 14,2 meses). Demonstramos que a cirurgia Reboot apresentou resultados similares, senão melhores, em pacientes com RSCcPN severa e não controlada, considerando seguimento retrospectivo de 2 anos e prospectivo de 6 meses.

Existem poucos estudos na literatura que discutem a remoção extensa da mucosa doente e a cinética do olfato. Jankowski e Bodino (2003) também realizaram técnica de cirurgia nasal extensa, denominada Nasalisation, e classificaram subjetivamente o olfato, assim como nosso estudo retrospectivo. Semelhante à Reboot, os autores visaram a remoção quase completa da

mucosa de todos os seios afetados e demonstraram resultados similares. No grupo hiponósmico, a função olfatória medida através de EVA melhorou em 1 mês após a cirurgia Nasalisation, e permaneceu estável em 3, 6, 9 e 12 meses. No grupo normósmico, os scores permaneceram estáveis por 1 ano pós-cirurgia. Ambos os estudos utilizaram glicocorticosteroides tópicos nasais no pós-operatório. Destacamos que, enquanto os autores combinaram uma injeção de depósito de 80 mg de triancinolona no dia pós cirurgia, em nossos pós-operatórios associamos metilprednisolona oral de 32 mg por 5 dias, 16 mg por 5 dias e 8 mg por 10 dias. Nosso estudo retrospectivo, embora também tenha analisado o olfato subjetivamente após abordagem extensiva, é o único estudo de longo prazo de 24 meses. Demonstramos que a cirurgia Reboot melhorou significativamente e consistentemente a função olfatória no seguimento de 2 anos (89,6% com disfunção olfatória pré-cirurgia vs. 89% com score 3 aos 2 anos). Adicionalmente, embora ambos os estudos apresentem um número decrescente de participantes, ainda conseguimos obter resultados estatisticamente significativos. Avaliamos, de acordo com os últimos scores e relatos em prontuários, que este fato ocorreu principalmente por redução das queixas e sintomas ou por mudança de serviço médico. Com o objetivo de resolver algumas das deficiências do estudo retrospectivo, realizamos o estudo prospectivo, sendo o primeiro estudo a avaliar os efeitos no olfato da remoção completa da mucosa sinusal doente em RSCcPN severa não controlada, a médio prazo de 6 meses, através de análise de scores objetivos por teste olfatório estendido.

Embora ambas as técnicas estendidas, Nasalisation e Reboot, sejam abordagens para remoção completa de mucosa sinusal doente, suas justificativas se baseiam em argumentos diferentes. Jankowski e colegas, em 2018, explicaram seu embasamento na “teoria evo-devo de três narizes”, o que vai ao contrário de nossa teoria anti-inflamatória. Defendemos que a recuperação mucosa sinusal ocorre, em aproximadamente 2 semanas, devido à remoção da inflamação sinusal com manutenção do periósteo sinusal e da mucosa nasal.

De Régloix et al. (2013) também constataram através de sua revisão sistemática que a cirurgia ESS para pólipos nasais permite melhora do olfato. Adicionalmente, os autores ressaltaram que os resultados foram ainda melhores quando a técnica cirúrgica foi a mais extensa possível, o que se apresenta em consonância com os objetivos da técnica Reboot.

Outros estudos discutiram sobre ESS e consequente cinética do olfato a mais curto prazo. Delank e Stoll, em 1998, acompanharam 115 pacientes com RSC para avaliar o olfato antes da ESS e 67 ± 16 dias após cirurgia. Entre 4 grupos, 2 grupos eram RSCcPN. Os autores utilizaram questionários subjetivos e testes de limiar e discriminação olfativos. Embora no pré-operatório 58% dos pacientes se queixassem de algum déficit olfatório, os testes mostraram 52% de pacientes hipósicos e 31% anósicos (83% do coletivo). Comparando ao nosso estudo retrospectivo, encontramos 82,7% de déficit olfatório severo em pré-operatório no grupo Reboot (40,4% score 1 e 42,3% score 0). Em pós-cirúrgico, os autores descreveram melhora no olfato em 70% dos casos, o que é semelhante aos 73% dos pacientes com melhora olfatória aos 6 meses pós cirurgia Reboot, em nosso estudo retrospectivo. Diferentemente, os autores mostraram que a normosmia foi alcançada no pós-operatório em 25% dos pacientes previamente hipósicos e em 5% dos pacientes anósicos, enquanto nosso estudo retrospectivo revelou que 44,6% dos pacientes Reboot se consideravam normósicos (score 3) aos 6 meses. Por fim, os autores também defenderam a correlação encontrada entre a dimensão da polipose nasal e a gravidade da disfunção olfatória. Entretanto, nosso estudo prospectivo mostrou que NPS não foi associado ao resultado olfatório pós cirurgia. Embora divergentes neste aspecto, concordamos com a ideia proposta sobre o dano inflamatório na mucosa olfativa ser uma causa importante para disosmia, associada ao bloqueio mecânico por pólipos nasais. Os autores concluíram que a taxa de melhora na cirurgia ESS é menor do que geralmente se supunha, o que embasa nossa atestação de que a cirurgia estendida obtém melhores resultados olfatórios já a partir do primeiro mês pós-cirúrgico, mantendo-se estável a médio e longo prazo.

Klimek e colaboradores, em 1997, mediram o olfato de 31 pacientes com RSCcPN, pré e até 6 meses pós ESS, através do teste olfativo CCCRC modificado. Os autores notaram um resultado de “curva em U invertido” para os 3 subtestes, pois a maioria dos pacientes apresentou hiposmia previamente, ocorrendo melhora olfatória em 3 meses pós cirurgia e, após, retornando à hiposmia até o final do estudo aos 6 meses. Embora este estudo esteja de acordo com os resultados do grupo ESS em nosso estudo retrospectivo, ele difere claramente do grupo Reboot, no qual a função olfatória melhorou a médio/longo prazo continuamente e com significância, retrospectiva- e prospectivamente. Contudo, ainda precisa ser mais bem esclarecido se as diferenças no tipo de abordagem justificam os diferentes resultados sobre a inflamação nasal.

Nossos estudos retrospectivo e prospectivo permitem avaliar o efeito da cirurgia Reboot apenas em combinação com corticoterapia tópica nasal associada, seguindo preceitos éticos para estudos de média e longa duração. Já Olsson e Stjärne, em 2010, mostraram que a ESS melhorou significativamente o olfato sem terapia adicional com corticosteroides tópicos. Entretanto, como este estudo foi realizado por um período de curto prazo de apenas 2 semanas, ainda não há estudos sem terapias concomitantes por médio ou longo prazo pós ESS.

Os anticorpos monoclonais, conhecidos como biológicos, também foram introduzidos no tratamento da RSCcPN com resultados significativos, incluindo melhora do olfato. Bachert et al., em 2020, demonstraram melhora olfatória em 16 semanas. Os autores, assim como em nossos estudos, também sugeriram que a disfunção do olfato seja causada por inflamação nasal além do bloqueio mecânico por pólipos. Um ano antes, em 2019, Bachert e colaboradores realizaram outro estudo no qual o biológico dupilumabe foi aplicado por 24 e 52 semanas. Os autores mostraram que este anticorpo anti-IL-4R α diminuiu a massa do pólipo nasal e recuperou o olfato significativamente. Em 24 semanas de uso do biológico, a proporção de pacientes anósmicos (UPSIT \leq 18) no grupo dupilumabe reduziu de 74% no início do estudo para 24% (SINUS-24) e de 79% para 30% (SINUS-52), com quase nenhuma alteração no grupo placebo.

Nosso estudo prospectivo também demonstrou que a abordagem Reboot pode oferecer uma recuperação relativamente rápida do olfato, dentro de 1 mês de pós-operatório, mantendo posteriormente um padrão estável.

Em 2021, Mullol e colaboradores também avaliaram o impacto do dupilumabe no olfato em RSCcPN severa, por 24 semanas. Os autores mostraram que dupilumabe produziu uma rápida melhora no LoS (0-3), com diferença em resultados já no dia 3 quando comparado a placebo, confirmando na semana 2 com UPSIT (0-40), na semana 8 com SNOT-22 e melhorando progressivamente até a semana 24. A proporção de anósmicos diminuiu de 78% no início para 45% na semana 2 e para 28% na semana 24. Correlacionamos estes resultados com nosso estudo prospectivo ao demonstrarmos a recuperação relativamente rápida do olfato em 1 mês e duradoura ao longo de 3 e 6 meses pós Reboot. Além disso, Reboot reduziu a proporção de pacientes anósmicos de 50% em pré-cirurgia para 0% em 6 meses pós-cirurgia, restando apenas pacientes hipo/normósmicos. Comparativamente, ambos estudos apresentaram confiabilidade de dados, por serem estudos prospectivos e mensurarem o olfato de forma objetiva e subjetiva.

Evidenciamos a necessidade de ampliação do diagnóstico pré-operatório da RSC com base na endotipagem, visando uma melhor indicação terapêutica de acordo com o tipo e gravidade da doença, como nos casos severos em que há necessidade de cirurgia estendida. A RSCcPN tipo-2 pode ser diagnosticada com base na presença de asma comórbida e/ou número de eosinófilos no sangue periférico superior a 300/ μ l, segundo conceitos de Bachert et al. (2021).

Manter um estado livre de pólipos sem necessidade de intervenção cirúrgica adicional, preservando as funções olfativas e gustativas, são as principais demandas de pacientes com RSCcPN severa não controlada. Nossos estudos vieram complementar sobre o efeito

modificador de doença, especificamente para RSCcPN, a qual faz parte do espectro inflamatório tipo-2.

Imunologia: conceito de modificação de doença

Conforme discutido aqui, principalmente pelos estudos de Bachert e colaboradores em 2021 e por Alsharif et al. em 2019, Reboot demonstrou resultados a longo prazo devido aos efeitos modificadores de doença, através da substituição de mucosa sinusal com inflamação tipo-2 por mucosa nasal sã. Estes efeitos também são demonstrados no olfato por nossos estudos. O conceito de modificação da doença explica a obtenção de benefícios duradouros após uma intervenção. A alteração na história natural de doenças como rinite alérgica, asma, alergia alimentar e dermatite atópica tem sido cada vez mais estudada. Este conceito é bem descrito por Canonica et al. (2011), Spergel et al. (2018) e Yonekura et al. (2021), pois abrange a imunoterapia com alérgenos, a qual leva a uma profunda supressão da inflamação, previne o desenvolvimento de asma em crianças por até 7 anos após descontinuação de terapia, além de poder reduzir o aparecimento de novas sensibilizações. Os presentes estudos tiveram como objetivo corroborar a ideia de modificação da doença através da remoção completa da mucosa sinusal doente e consequente substituição por mucosa nasal adjacente, embora formação cicatricial não possa ser descartada. Nosso estudo prospectivo mostra ainda, através de testes objetivos, a plasticidade do olfato após a remoção da mucosa inflamada. Sendo polipose nasal também uma doença mediada por IgE e baseada em inflamação tipo-2, hipotetizamos ampliar este conceito para terapia por cirurgia Reboot. Conforme discutido aqui, Reboot demonstrou resultados mantidos a médio e longo prazo para melhora do olfato e redução de recorrência de polipose nasal devido aos efeitos modificadores de doença através da substituição da mucosa com inflamação tipo-2 por mucosa sinusal sadia. Ainda não é possível mencionar com acurácia os efeitos modificadores de doença dos imunobiológicos, medicações ainda recentes na prática clínica. Estudos futuros elucidarão esta incógnita.

Os dados relatados pelo estudo prospectivo mostram que a anosmia melhorou na totalidade em pacientes com RSCcPN com inflamação tipo-2. Embora com um número pequeno de participantes, nenhum paciente permaneceu anósmico no seguimento pós-operatório em 1, 3 e 6 meses, atingindo normosmia ou pelo menos hiposmia. Mostramos por este estudo que quanto mais grave é o estado inflamatório tipo-2 pré-operatório, mais significativa é a melhora clínica pós-operatória.

Em nosso estudo retrospectivo, o grupo Reboot é maior que o grupo ESS pois a maioria dos pacientes encaminhados por colegas externos ao serviço eram pacientes com RSCcPN severa não controlada, com história de cirurgias prévias, sendo frequentemente solicitados especificamente 2 dos 4 cirurgiões disponíveis, para realização da cirurgia Reboot. Ainda assim, um grupo considerável de pacientes foi submetido à cirurgia ESS clássica por cirurgiões igualmente qualificados, servindo de comparação. Além disso, o número de pacientes acompanhados decaiu com o tempo, sugerindo troca de serviço por motivos pessoais e/ou melhora de sintomas, com manutenção de acompanhamento pelo médico local de origem o qual nos referenciou.

Como mencionado, nossos estudos têm algumas deficiências. Além da necessidade de validação dos scores de olfato por autojulgamento, há ainda a necessidade de realização de estudos com maior número de pacientes, com um número similar de sujeitos em cada grupo de cirurgia, em diferentes centros de atendimento e com manutenção do número de pacientes em acompanhamento até o final das análises. Também ainda são necessários estudos para avaliação histológica e funcional do tecido de revestimento sinusal após Reboot.

Embora o estudo retrospectivo tenha analisado subjetivamente o olfato, este estudo é a primeira avaliação do olfato e do estado livre de pólipos pós cirurgia Reboot em longo prazo de 2 anos. Apesar dessas necessidades, estes estudos são pioneiros na avaliação retrospectiva e prospectiva do olfato pós cirurgia Reboot em pacientes com RSCcPN severa não controlada,

apresentando scores olfatórios subjetivos e objetivos. É também o primeiro estudo a estabelecer o padrão inflamatório (endotipagem) através da mucosa olfatória, relacionando aos pólipos nasais destes pacientes e à evolução clínica.

Uma combinação de corticosteroides tópicos, tratamento com biológicos e cirurgia direcionada podem fornecer controle relativamente rápido e duradouro da doença para estes pacientes. Estudos multicêntricos com as possíveis abordagens combinadas ajudariam a estabelecer ou corrigir os critérios de efeitos modificadores da doença.

Estes foram os primeiros estudos para endotipagem via epitélio olfatório e para a avaliação do olfato relacionada à cirurgia Reboot. A técnica Reboot deve ser considerada para pacientes com RSCcPN severa e não controlada, especialmente quando a ESS falhar, para oferecer adequada função olfatória a médio e longo prazo, além de status livre de pólipos.

7 CONCLUSÕES

7.1 Retrospectivo

a) Primária: A cirurgia Reboot melhorou significativamente a função olfatória, apresentando um aumento contínuo em acompanhamento de 2 anos. Em contrapartida, a cirurgia ESS mostrou melhora da função olfatória em acompanhamento de médio prazo, porém apresentou piora do olfato a longo prazo;

b) Secundária: A cirurgia Reboot mostrou menores taxas de recorrência de pólipos nasais, quando comparada à cirurgia ESS, em acompanhamento de 2 anos.

7.2 Prospectivo

a) Primária: A cirurgia Reboot melhorou continuamente a função olfatória em acompanhamento de 6 meses, com melhora significativa em 1 mês de pós-operatório.

b) Secundárias: A mucosa olfatória de RSCcPN severa não controlada apresenta biomarcadores típicos de inflamação tipo-2. A presença de inflamação tipo-2 (IgE, IL4, IL5 e ECP), CCL3 e CCL4 na mucosa olfatória é similar ao padrão presente nos pólipos nasais. Inflamação tipo-2 em pólipos nasais está associada a pior olfato pré-cirurgia, mas a melhora olfatória significativa após Reboot; quanto mais severa é a inflamação tipo-2 nos pólipos em pré-operatório, mais significativa é a melhora olfatória no pós-operatório Reboot; IL-5 nos pólipos nasais é um marcador conveniente para o sucesso da cirurgia Reboot na melhora olfatória. Não há correlação significativa entre olfato/paladar e inflamação tipo-2 na mucosa

olfatória, seja antes ou após a cirurgia. Inflamação tipo-3 na mucosa olfatória está associada a melhor olfato pré-cirurgia, mas a pior evolução olfatória pós Reboot.

7.3 Conclusão final

A RSCcPN severa não controlada é uma doença de longa duração e incapacitante devido à disfunção olfatória, outros sintomas nasais associados e à alta probabilidade de recorrência. Reboot melhorou significativamente a função olfatória, a qual foi mantida a longo prazo por pelo menos 2 anos retrospectivamente e, prospectivamente, alcançou melhora significativa do olfato dentro de um mês pós cirurgia, a qual foi mantida por pelo menos 6 meses. Embora esses pacientes com disfunção olfatória sofram de inflamação tipo-2, observamos no pós-operatório Reboot um estado livre de pólipos a longo prazo, com significativa redução de recorrência da doença.

Sendo assim, a cirurgia Reboot deve ser considerada em pacientes com RSCcPN severa não controlada, especificamente quando a ESS falhar, para oferecer função olfatória adequada a médio e longo prazo, além de status livre de pólipos.

8 ANEXOS

8.1 Projeto submetido ao comitê de ética na Bélgica

Document A

INTERVENTIONEEL ACADEMISCH ONDERZOEK

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

telefoon**fax****e-mail**

+32 (0)9 332 56 13 | +32 (0)9 332 33 36 | +32 (0)9 332 49 62

ethisch.comite@uzgent.be

+32 (0)9 332 68 55

VERZOEK TOT ADVIES VAN DE COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK OVER EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS

EUDRACT NUMMER (indien interventioneel geneesmiddelenonderzoek): NVT

Titel van het onderzoek

Olfactory mucosa inflammatory endotyping in chronic rhinosinusitis based on analysis of biomarkers.

Inflammatoire endotypering in olfactorisch slijmvlies bij chronische rhinosinusitis op basis van analyse van biomarkers.

Gegevens van de onderzoeker(s) [de eerste onderzoeker moet een persoon zijn die vast verbonden is aan de dienst (geen ASO of resident) of universiteit (geen AP)]

Naam: Bachert Voornaam: Claus

Functie: Kliniekhoofd, Hoofd Upper Airways Research Laboratory

UZ-dienst: Neus-, Keel- en Oorheelkunde

of faculteit/vakgroep: Vakgroep Hoofd en Huid

Telefoon/gsm: 09 332 2363

Fax: 09 332 5513

E-mail: claus.bachert@ugent.be

Naam UZ-diensthoofd: Prof. Ingeborg Dhooge

vakgroepvoorzitter: Prof. Kristl Vonck

Gegevens van de medewerker(s) aan de studie

Naam: Costa Gomes Voornaam: Sara

Functie: arts, fellow

UZ-dienst: Upper Airways Research Laboratory

of faculteit/vakgroep: GE34, hoofd en huid

Telefoon/gsm: 0495 76 06 73

Fax: <Klik&TypTekst>

E-mail: Sara.CostaGomes@Ugent.be

Naam UZ-diensthoofd of vakgroepvoorzitter: Prof. Ingeborg Dhooge

Naam: Holtappels Voornaam: Gabriele

Functie: laborante

UZ-dienst: Upper Airways Research Laboratory

of faculteit/vakgroep: GE34, hoofd en huid

Telefoon/gsm: +32 9 33 26880

E-mail: gabriele.holtappels@ugent.be

Naam UZ-diensthoofd of vakgroepvoorzitter: Prof. Kristl Vonck

Soort onderzoek

- interventieel onderzoek
- met geneesmiddel (alle items van toepassing aanduiden)
- fase I
- fase II
- fase III
- fase IV
- proef voor gentherapie en somatische celtherapie
- proef met geneesmiddelen die genetisch gewijzigde organismen bevatten
- proef met celtherapie met xenogenen
- andere
- medical device
- bloedafname, RX, ...
- andere: onderzoek: nasale endoscopie en endoscopische sinusoperatie (biopsie,

restweefsel), vragenlijst, collecteren van patiëntengegevens uit het EPD.

Is het onderzoek

- diagnostisch therapeutisch
- fysiologisch fysiopathologisch
- morfologisch epidemiologisch

Is het onderzoek in België

- monocentrisch

- multicentrisch
- de Commissie voor Medische Ethiek UZ Gent is de centrale commissie
- ja
- neen (naam, adres, tel, fax en e-mail van de centrale Commissie voor Medische Ethiek)

Gaat dit onderzoek ook door in het buitenland

- in Europa – Welke zijn de deelnemende landen: <Klik&TypTekst>
- in de Verenigde Staten

NVT

Wordt deze studie financieel ondersteund?

- ja neen
- FWO/BOF
- farmaceutische industrie: <Klik&TypTekst>
- andere: <Klik&TypTekst>

Wie is de opdrachtgever van de studie die niet door de industrie wordt gesponsord?

- medewerker van het UZ Gent (naam en adres):

Prof. Dr. Claus Bachert

C. Heymanslaan 10, 9000 Gent

- medewerker van de UGent (naam en adres): <Klik&TypTekst>
- andere, specificeer (naam en adres): <Klik&TypTekst>

Geef een korte samenvatting van het protocol (in het Nederlands, minimum 30 zinnen/ een halve pagina en maximum één pagina), verstaanbaar voor mensen niet

gespecialiseerd in de materie. Verwijs niet naar een bijgevoegd protocol. Gebruik geen afkortingen.

Chronic rhinosinusitis (CRS) is an inflammation of the mucosa of the nose and paranasal sinuses, which occurs in > 10% of adults in Europe and substantially impacts global health and quality of life. Common symptoms include hyposmia or anosmia, congestion, nasal discharge and facial pain or pressure, lasting at least 12 weeks.[1] Phenotypically, CRS is distinguished into CRS without nasal polyps (CRSsNP) and CRS with nasal polyps (CRSwNP). CRSwNP has a prevalence between 2% and 4% in Europe. [2]

Among all symptoms CRSwNP can present, anosmia is the major symptom. It occurs in > 80% of all cases and is considered the most important symptom by the patients.

In recent years, in some selected cases of severe uncontrolled CRSwNP, besides the regular medical and surgical therapy, the use of monoclonal antibodies, anti-IL-4 receptor α , anti-IgE and anti-IL-5, has been introduced with significant results as demonstrated by phase III trials; these biologics antagonize specifically Type 2 inflammatory cytokines, well known to orchestrate the inflammation in CRSwNP. [3,4]

Type-2 inflammation in respiratory mucosa of CRSwNP is associated with the cytokines IL-4, IL-5, IL-13, and with cells such as mast cells, eosinophils and lymphocytes; it is not well described whether this inflammation also is present in the olfactory mucosa of CRSwNP, or impacts the olfactory nerv [5,6] .

It is not known whether there is direct or indirectly nervous injury due to those cytokines and cells or their products. The expression of receptors for the cytokines is not known to be present on or near to the olfactory nerves.

In our study, in patients undergoing surgery for CRSwNP independent of the study, we intend to take additional biopsies from the middle and superior turbinates and the olfactory septal region during a regular and standard Functional Endoscopic Sinus Surgery. The

additional risk by adding biopsies to routine surgeries is considered very small. Patients will be informed on the study and asked to participate and provide informed consent.

After CRSwNP surgery, we will monitor symptoms and especially smell for at least 1 year in the patients. This will allow us to correlate the inflammatory patterns to the disease specific reduction of smell and the recovery of the olfactory nerves after surgery.

All information collected during this study will be pseudonymised.

References:

1. Bachert C, Marple B, Schlosser RJ, et al. Adult Chronic Rhinosinuosities. *Nature*. 2020 Oct 29; <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00218-1>
2. Khan A, Vandeplas G, Huynh TMT, et al. The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps. *Rhinology*. 2019 Feb 1;57(1):32-42.
3. 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): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *The Lancet*. 2019.
4. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Sep;146(3):595-605.
5. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137:1449-1456.e4.
6. Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis, (2018).

Wat zijn de argumenten (theoretische, experimentele of andere) die een voordeel laten verwachten van de te testen nieuwe methode, preparaat, boven de bekende en reeds gebruikte?

Understand mechanisms of olfactory impairment by inflammation. Adjustment of care pathways in patients with loss of smell caused by chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

Werd een analoog onderzoek al elders uitgevoerd, in zijn geheel of gedeeltelijk?

Zo ja, waar? Wat was het resultaat? Waarom wordt het in deze studie hernomen?

NVT

Zal een chemische substantie toegediend worden?

ja neen

Zo ja:

- a. Langs welke weg? <Klik&TypTekst>
- b. Naam en oorsprong van de substantie: <Klik&TypTekst>
- c. Aan wie wordt de receptie, opslag, verdeling en terugsturen van niet-gebruikte chemische substanties toevertrouwd? <Klik&TypTekst>
- d. Zullen radio-isotopen toegediend worden?

ja neen

Welke? <Klik&TypTekst>

Indien het om een nieuwe substantie gaat: heeft de onderzoeker kennisgenomen van het volledige toxicologische, dierfarmacologische en humane dossier?

ja neen

Zo neen, leg uit: NVT

Keuze van de proefpersonen:

a. Gezonden?

ja neen

Patiënten lijdend aan: Chronische rhinosinusitis met neuspoliepen (CRSwNP) en als controle groep patiënten met chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen (CRSsNP) en reukzin

b. Zwangere vrouwen of vrouwen die tijdens het onderzoek zwanger kunnen worden?

ja neen

c. Aantal proefpersonen in het UZ Gent: 40 patiënten

d. Aantal proefpersonen extern (in België): NVT

Opgelet: het experiment is enkel verzekerd voor het aantal dat hier opgegeven wordt.

Indien men extra deelnemers wil includeren, zal men dat via een amendement moeten aanvragen.

e. Leeftijd: ouder dan 18 jaar

f. Geslacht: man en vrouw

g. Hoe worden ze gerekruteerd?

Patiënten, die gepland worden voor operatie van april 2021 tot december 2021 met als indicatie CRSwNP zonder reukzin en CRSsNP met reukzin bij de dienst neus-, keel- en oorchirurgie van het UZ Gent, worden via een gesprek en toestemmingsformulier uitgenodigd om deel te nemen aan het onderzoek.

Wanneer verwacht men voordeel voor de deelnemer?

a. Heeft het experiment een diagnostisch of therapeutisch doel dat onmiddellijk voordeel voor de onderzochte zal brengen?

ja neen

b. Maakt het experiment deel uit van een diagnostisch en therapeutisch plan waarvan men mag verwachten dat de resultaten binnen afzienbare tijd voor andere zieken nuttig zullen zijn?

ja neen

c. Maakt het experiment deel uit van een geheel van onderzoeken waarvan het diagnostische of therapeutische belang niet onmiddellijk duidelijk is, maar er mag worden verwacht dat de resultaten later tot diagnostische of therapeutische toepassingen of tot een betere kennis van de fysiopathologische mechanismen zullen leiden?

ja neen

Welke interventies zijn specifiek voor de studie (naast de standaardbehandelingen), hoe frequent en gedurende welke tijd?

Vermeld bij elke afname hoeveel maximum voor kliniek wordt afgenomen en de maximum hoeveelheid die hier bovenop zal worden afgenomen voor wetenschappelijke doeleinden.

a. Zuiver klinische evaluaties: nasale endoscopie (routine)

b. Functietests of dynamische proeven

Welke: olfactorische testen (sniffing test, 7 keer (pre OP en 6x post OP)

c. Radiografische en/of isotopische investigaties

Welke NVT

Om de NVT

d. Bloedafnamen: NVT

e. Weefselafname: Mucosa olfactorische monsters van middelste neusschelp, bovenste neusschelp en bovenste neustussenschot

- f. Andere: verzameling van EPD-patiëntgegevens.

Rekening houdend met de huidige gegevens van de wetenschap

- a. Meent u dat deze studie:
- waarschijnlijk geen enkel risico inhoudt
 - een mogelijk risico inhoudt.

Welk risico en de frequentie:

Mogelijk nasaal ongemak of bloeding van de locatie uitgevoerd door het verzamelen van slijmvliesmonsters, zeer laag verwacht risico (<1%). Nasale endoscopie naar de operatie kan neusbloedingen, neusongemakken en hoesten veroorzaken.

- zeer waarschijnlijk een risico inhoudt.

Welk risico en de frequentie:

- b. Welke zijn de meest voorkomende bijwerkingen van het preparaat onder studie? (de bijwerkingen moeten ook duidelijk vermeld worden in het informatie- en toestemmingsformulier van de deelnemer)

NVT

Informatie en toestemming van de proefpersonen

- a. Wilsbekwame volwassenen
- ja neen

Wordt de toestemming van de proefpersonen verkregen na een klare en objectieve uiteenzetting van het doel van het onderzoek?

Schriftelijk:

ja neen

Mondeling:

ja neen

Zo neen, waarom niet?

<Klik&TypTekst>

Wordt in dat laatste geval de toestemming gegeven door anderen dan de proefpersonen?

ja neen

Zo ja, door wie?

Zijn er speciale groepen: eigen studenten, eigen personeel?

NVT

b. Wilsonbekwame volwassenen (= sommige psychiatrische patiënten, personen in de onmogelijkheid hun wil te uiten, ...)

ja neen

Wordt de toestemming gegeven door anderen dan de proefpersonen?

ja neen

Zo ja, door wie?

c. Kinderen

ja neen

Wordt de toestemming gevraagd van hun wettelijke verantwoordelijken?

ja neen

Is er een informatie- en toestemmingsformulier voor kinderen vanaf 12 jaar voorzien?

ja neen

Is het informatieformulier voor de proefpersonen in de bijlage gevoegd

ja neen

Zo neen, waarom niet?

Is het formulier voor schriftelijke toestemming in de bijlage gevoegd?

ja neen

Zo neen, waarom niet?

Zullen de personen in de loop van deze studie voortdurend onder medisch toezicht staan?

ja neen

a. Wie is de toezichthoudende arts?

Prof. Dr. Claus Bachert

b. Zal dat toezicht, zo nodig, verzekerd kunnen worden tijdens de uren die op de studie volgen (sinus operatie)?

ja neen

c. Als de persoon naar huis terugkeert tijdens de uren die op het onderzoek volgen, zal in geval van nood snel contact met een arts kunnen opgenomen worden?

ja neen

d. Naam van die arts?

Prof. Dr. Claus Bachert

Is er voor het onderzoek een verzekering afgesloten conform de Belgische wet van 7/5/2004? (het verzekeringscertificaat moet bij de aanvraag gevoegd worden indien niet verzekerd door UZ Gent/UGent)

ja

a. Door welke verzekeringspolis bent u verzekerd? (verwijzen naar een bijgevoegd document volstaat niet)

UZ Gent

UGent

andere + omvang van de dekking (gelieve de naam van de verzekeraar, het polisnummer en de contactgegevens te vermelden): <Klik&TypTekst>

neen, waarom niet? <Klik&TypTekst>

b. Totaal bedrag verzekering:

c. Bedrag per patiënt:

Einddatum experiment

Datum: vrijdag 30 september 2022

Let wel: elk experiment op mensen na de einddatum is niet meer gedekt door de verzekering zodat op dat ogenblik u in overtreding bent met de wettelijke beschikkingen. U kan het experiment wel verlenging mits een nieuwe aanvraag.

Financiële overeenkomst Indien een definitieve financiële overeenkomst nog niet beschikbaar is, kan een budgetvoorstel dat tegengetekend is door een vertegenwoordiger van de financierder + onderzoeker volstaan). Indien het bedrag van de definitieve financiële overeenkomst hoger is dan het ingediende budgetvoorstel, moet die definitieve financiële overeenkomst alsnog ter goedkeuring voorgelegd worden aan de Commissie voor Medische Ethiek.

niet van toepassing

aanwezig met volgende onderverdeling:

ereloon: <Klik&TypTekst>

vergoeding voor technische prestaties: <Klik&TypTekst>

Ik verklaar de gehele verantwoordelijkheid van het hierboven vermeld project op mij te nemen en bevestig dat voor zover de huidige kennis het toelaat, de inlichtingen met de werkelijkheid overeenstemmen.

De onderzoeker

**Het UZ-diensthofd of de
vakgroepvoorzitter(voor akkoord)**

datum

datum

Naam Prof Dr Claus Bachert

Naam Prof. dr. Kristl Vonck



handtekening

handtekening

**Het UZ-diensthofd of de vakgroepvoorzitter van eventuele andere betrokken diensten
(voor akkoord)**

datum

datum

Naam Prof Dr Ingeborg Dhooge

naam

handtekening

handtekening

ANNEX – Verkrijgen/gebruik menselijk lichaamsmateriaal (MLM)

Dit formulier is bedoeld voor onderzoekers die stalen van menselijk lichaamsmateriaal (MLM) collecteren, bewaren en/of gebruiken tijdens de studie. Gelieve deze annex ook in te vullen wanneer de stalen tijdens de studie onmiddellijk geanalyseerd worden en niet worden opgeslagen. **Opgelet, voor de aanmelding van een nieuwe prospectieve biobank dient een Document F te worden ingevuld.**

Wat is voor deze studie van toepassing?

Indien u MLM zal verzamelen bij deze studie en u ook reeds verzameld materiaal zal gebruiken, gelieve zowel optie 1 als 2 te selecteren.

Indien u enkel MLM wenst te gebruiken dat verzameld wordt via een prospectieve biobank met “partially broad” ICF of via een andere FAGG erkende biobank (geen collectie bij deze studie), gelieve enkel optie 2 aan te duiden.

1) Nieuwe collectie, nog te verzamelen menselijk lichaamsmateriaal.

Er zal gebruik gemaakt worden van:

Studie-specifieke U(Z)Gent biobank, nieuwe aanmelding. **Vul DEEL A, B en D in.**

Reeds aangemelde prospectieve U(Z)Gent biobank. **Vul DEEL B en D in.**

Naam biobank: Upper Airways Research Biobank

Medisch beheerder: Claus Bachert

Referentie Commissie voor Medische Ethiek: **2018/1539**

FAGG aanmeldingsnummer: **BB190074**

Functie: Kliniekhof, Hoofd Upper Airways Research Laboratory

UZ-dienst: Neus-, Keel- en Oorheelkunde

of faculteit/vakgroep: Hoofd en Huid

Telefoon/gsm: 09 332 23 63

Fax: 09 332 55 13

E-mail: claus.bachert@ugent.be

Naam UZ-diensthoofd of vakgroepvoorzitter: Prof. dr. Ingeborg Dhooge / Prof. dr.

Kristl Vonck

Andere FAGG erkende biobank. **Vul DEEL B en D in.**

Naam biobank: <Klik&TypTekst>

Medisch beheerder: <Klik&TypTekst>

Referentie Commissie voor Medische Ethiek: <Klik&TypTekst>

FAGG aanmeldingsnummer: <Klik&TypTekst>

2) Gebruik van stalen uit reeds bestaande biobank(en). **Vul DEEL C en D in.**

3) Dit is een geneesmiddelenonderzoek (proef). **Vul enkel DEEL B en D in.**

Dit wil zeggen dat er geen bijkomende vereisten zijn wanneer materiaal wordt verzameld en gebruikt zoals beschreven in een aanvraag om klinische proef goedgekeurd door het FAGG en een ethisch comité. Wanneer de menselijke stalen verzameld in het kader van klinische proeven worden aangewend voor een ander doel dan voorzien in het goedgekeurde dossier moeten deze evenwel worden overgemaakt aan een biobank.

DEEL A: Aanmelding studie-specifieke biobank

DEEL B: Nieuwe collectie, nog te verzamelen menselijk lichaamsmateriaal

DEEL C: Gebruik van stalen uit reeds bestaande biobank(en)

DEEL D: Algemeen

DEEL A: Aanmelding studie-specifieke biobank

Let op: Menselijk lichaamsmateriaal in een studie-specifieke biobank mag enkel voor de specifieke studie gebruikt worden en voor het behalen van de primaire vraagstellingen binnen de studie, en binnen een beperkt tijdsbestek (studie duur).

Naam studie-specifieke biobank:

1. Wie is de Medisch Beheerder van de biobank?

[De Medisch Beheerder moet een persoon zijn die vast verbonden is aan de dienst (geen ASO of resident) of universiteit (geen AP)]

2. Wat is het diploma van de Medisch Beheerder?

arts

Erkenningsnummer:

Rijksregisternummer: <Klik&TypTekst>

apotheker (Enkel mogelijk wanneer de biobank uitsluitend niet-traceerbaar, anoniem materiaal behandelt.)

Rijksregisternummer: <Klik&TypTekst>

Gelieve het diploma van de medisch beheerder toe te voegen aan deze aanvraag.

3. Wat is het administratieve adres van uw biobank?

Dit is het adres dat wordt gebruikt door het FAGG voor communicatie doeleinden.

Op deze locatie moet alle administratie i.v.m. de biobank bewaard worden zoals grondplannen van de fysieke locatie(s) van de biobank, het staalregister en overeenkomsten voor het ter beschikking stellen van MLM.

Gelieve een grondplan toe te voegen van de burelen op het administratieve adres.

Grondplannen van lokalen die zich op het UZ Gent bevinden kan u downloaden door te surfen naar <https://vfmis.ai.internal.uzgent.be/myMCS/> en via de space explorer functie door te klikken naar de gewenste locatie.

4. Wat is de fysieke locatie van uw biobank?

Een biobank kan meerdere fysieke locaties hebben.

eigen faciliteit: <Klik&TypTekst> . **Gelieve de fysieke locaties zo specifiek mogelijk op te sommen.**

centrale biobank faciliteit (HIRUZ Biobank, route 639). **Gelieve hiruz.biobank@uzgent.be te contacteren.**

5. Hoe wordt het staalregister bijgehouden ?

- spreadsheet
- eigen lokale databank
- LIMS databank
- lab notebook
- andere: <Klik&TypTekst>

Opgelet: Bij het ter beschikking stellen van MLM aan andere biobanken of eindgebruikers moet er een overeenkomst afgesloten worden tussen de medisch beheerder van de biobank van waaruit het MLM ter beschikking wordt gesteld en de ontvangende partij.

Voor intern gebruik (UZ Gent-UZ Gent/UZ Gent-UGent) bestaat de overeenkomst uit een Terms of Use + request form (templates beschikbaar via hiruz.be).

Voor extern gebruik (bedrijven, andere ziekenhuizen,...) is een Material Transfer Agreement nodig (meer informatie hierover kan u verkrijgen via hiruz.contracten@uzgent.be).

Gelieve uw studie-specifieke biobank na afloop van de studie af te melden via hiruz.biobank@uzgent.be.

Gelieve onderstaande verklaringen te laten ondertekenen door de medisch beheerder van de biobank.

Als medisch verantwoordelijke van de biobank verklaar ik hierbij dat de biobank alle maatregelen en voorschriften van de Belgische wet van 19 december 2008 en de daaropvolgende wijzigingen betreffende het verkrijgen en gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op wetenschappelijk onderzoek zal naleven en opvolgen, met inbegrip van alle reglementering en voorschriften, vastgelegd in het koninklijk besluit (BE) van 9 januari 2018 betreffende de biobanken.

Als medisch verantwoordelijke van de biobank kan ik verklaren dat het mij toevertrouwde menselijk lichaamsmateriaal nooit zal worden gebruikt als bron van financieel voordeel (geïnspireerd op het Handvest van de grondrechten van de EU art. 3¹)

¹Op het gebied van de geneeskunde en de biologie moet het volgende worden gerespecteerd:

- De vrije en geïnformeerde toestemming van de betrokken persoon volgens de wettelijke procedures,
- Het verbod op eugenetische praktijken, met name die welke gericht zijn op de selectie van personen,

- Het verbod om het menselijk lichaam en zijn onderdelen als zodanig een bron van financieel voordeel te maken.
- Het verbod op het reproductief klonen van mensen.

Medisch beheerder Het UZ-diensthoofd of de vakgroepvoorzitter (voor akkoord)

Gelezen en goedgekeurd

Naam:

Naam:

Datum:

Datum:

Handtekening:

Handtekening:

DEEL B: Nieuwe collectie, nog te verzamelen menselijk lichaamsmateriaal

1. Nieuw te collecteren MLM

- Amnion vocht
- Bloed, **max volume(ml)/deelnemer:** <Klik&TypTekst>
- Serum
- Plasma
- Navelstrengbloed
- Beenmerg aspiraten, **max volume(ml)/deelnemer:** <Klik&TypTekst>
- Dried bloodspots
- Stoelgang
- Urine
- Speeksel, sputum, mondswabs
- Moedermelk

- Cerebrospinaal vocht/pleuraal vocht/synoviaal vocht, **max**

volume(ml)/deelnemer: <Klik&TypTekst>

- Follikelvocht
- Traanvocht
- Zweet
- Kweekdruppels of cultuurmedia aspiraten
- Cellen
- zaadcellen
- eicellen
- RBC
- PBMCs
- bloedplaatjes
- buccale cellen
- Andere: <Klik&TypTekst>
- Cellijnen
- primaire cellijnen
- commerciële cellijnen
- Haar, lichaamshaar, haarfollikel
- DNA (genomisch DNA, cDNA, cell-free DNA)
- RNA (miRNA, siRNA)
- Eiwitten

- Reproductief materiaal (gonaden, embryo's, foetussen): hoeveel/deelnemer:

<Klik&TypTekst>

- Weefsel
- fresh frozen
- FFPE
- Andere: <Klik&TypTekst>

2. Wat is de traceerbaarheid van het materiaal?

De stalen zijn direct identificeerbaar (rijksregisternummer, adremanummer, naam, geboortedatum, initialen,...)

De stalen worden gecodeerd/gepseudonimiseerd (code zonder identificerende gegevens, te herleiden tot de deelnemer indien men over de link beschikt)

De stalen worden geanonimiseerd (link met deelnemer wordt volledig doorbroken)

Geeft de deelnemer toestemming voor anonimisering in het ICF (dit is verplicht)?

- Ja Neen

DEEL C: Gebruik van stalen uit reeds bestaande biobank(en)

1. Gebruik van stalen uit volgende biobank(en):

Gelieve te kopiëren indien gebruik wordt gemaakt van stalen uit meerdere biobanken.

Naam biobank: <Klik&TypTekst>

Medisch beheerder: <Klik&TypTekst>

Referentie Commissie voor Medische Ethiek: <Klik&TypTekst>

FAGG aanmeldingsnummer: <Klik&TypTekst>

2. Samenvatting stalen

Type stalen (Voorbeelden in B.1)	Gecollecteerd onder project- nummer:	Gecollecteerd met ICF? Gelieve het(de) ICF(*s) in bijlage toe te voegen bij de aanvraag.	Werd er toestemming gegeven voor gebruik stalen voor toekomstig onderzoek? (Gelieve de desbetreffende paragraaf in het ICF onderaan te plakken)	Einddatum studie	Naam biobank
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Specifiek <input type="checkbox"/> "Partially Broad" <input checked="" type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee		
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Specifiek <input type="checkbox"/> "Partially Broad" <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee		
		<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> Specifiek <input checked="" type="checkbox"/> "Partially Broad" <input checked="" type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee		

Gelieve het projectnummer te vermelden met daaropvolgend de paragraaf in het ICF waar verwezen wordt naar het gebruik van stalen voor toekomstig onderzoek:

Project-nummer	Paragraaf in het ICF

3. Voor deze studie worden de stalen

Gebruikt door de onderzoekers als eindgebruiker. Er worden geen nieuw te collecteren stalen meer toegevoegd aan de verzameling en stalen worden ook niet ter beschikking gesteld.

Opgelet: als eindgebruiker is het belangrijk om een overeenkomst af te sluiten met de biobank waaruit de stalen verkregen worden.

Ondergebracht in eigen biobank. Dit is van toepassing indien u de stalen wil bewaren voor toekomstig gebruik en/of ter beschikking wil stellen.

Er zal gebruik gemaakt worden van:

Reeds aangemelde prospectieve U(Z)Gent biobank.

Naam biobank: <Klik&TypTekst>

Medisch beheerder: <Klik&TypTekst>

Referentie Commissie voor Medische Ethiek: <Klik&TypTekst>

FAGG aanmeldingsnummer: <Klik&TypTekst>

Andere FAGG erkende biobank.

Naam biobank: <Klik&TypTekst>

Medisch beheerder: <Klik&TypTekst>

Referentie Commissie voor Medische Ethiek: <Klik&TypTekst>

FAGG aanmeldingsnummer: <Klik&TypTekst>

Opgelet: Bij het ter beschikking stellen van MLM aan andere biobanken moet er een overeenkomst afgesloten worden tussen de medisch beheerder van de biobank van waaruit het MLM ter beschikking wordt gesteld en de ontvangende partij.

Voor intern gebruik (UZ Gent-UZ Gent/UZ Gent-UGent) bestaat de overeenkomst uit een Terms of Use + request form (templates beschikbaar via hiruz.be).

Voor extern gebruik (bedrijven, andere ziekenhuizen,...) is een Material Transfer Agreement nodig (meer informatie hierover kan u verkrijgen via hiruz.contracten@uzgent.be).

DEEL D: Algemeen

- 1. Gelieve een overzicht van de flow van het MLM bij deze studie te geven. Waar gebeurt de afname, waar gaan de stalen heen, waar gebeurt welke analyse, waar worden de stalen bewaard/vernietigd...? Elke stap moet duidelijk beschreven worden. Gebruik eventueel ook figuren. Geef duidelijk aan wat behoort tot de ‘standard of care’ en wat studie-specifiek is.**

Olfactorisch neusslijmvliesweefsel, verzameld tijdens een eerder geplande operatie om redenen die geen verband houden met het onderzoek. De deelnemer aan dit onderzoek geeft zijn toestemming als zijn weefsel / MLM kan worden gebruikt voor dit onderzoek en voor toekomstig onderzoek.

De volgende technieken kunnen worden gebruikt om geanalyseerde experimenten te analyseren: - Immunofluorescente en immunohistochemische kleuringen

- Flowcytometrie
- RNA-extractie voor RT-qPCR
- Metingen van eiwitten via ELISA, Luminex, Western blot
- *In vitro* testen

Alle bovengenoemde stalen zullen bewaard worden in de Upper Airways Research biobank. Ook na de studie zullen de stalen verder bewaard blijven in deze prospectieve research biobank voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek uitsluitend in het kader van zijn/haar ziekte/pathologie of behandeling.

- 2. Gebruik van de stalen binnen de studie:**

Wordt er DNA/RNA geëxtraheerd uit de verkregen stalen? ja nee

Zo ja, wordt daarvoor geïnformeerde toestemming gevraagd aan de patiënt?

ja nee

3. Worden de stalen gebruikt in/getransfereerd naar:

het binnenland

Specificeer de centra/labs/externen: alle weefselanalyses gebeuren in het Upper Airways

Research Laboratory-UZ Gent

het buitenland

Specificeer de centra/labs/externen: <Klik&TypTekst>

NVT, geen transfer

4. Beëindiging van de studie:

Gelieve te kopiëren indien voor verschillende types stalen iets anders wordt gedaan.

Aan het einde van de studie worden de stalen <Klik&TypTekst> (type stalen):

vernietigd

overgedragen naar een andere aangemelde prospectieve biobank.

Gegevens erkende biobank:

Naam biobank: <Klik&TypTekst>

Medisch beheerder: <Klik&TypTekst>

Referentie Commissie voor Medische Ethiek: <Klik&TypTekst>

FAGG aanmeldingsnummer: <Klik&TypTekst>

verder bewaard in de reeds aangemelde prospectieve biobank.

5. Handtekening Medisch Beheerder

Ik verklaar akkoord te gaan met deze studie, inclusief deze annex.

Gelezen, goedgekeurd en ondertekend

Naam: Prof. Dr. Claus Bachert

Datum: 11/03/2021

Handtekening:

8.2 Documentos: Termos de Consentimento Livre e Esclarecido

8.2.1 TCLE: RETROSPECTIVO

Informatiebrief voor de deelnemers

Aanleg van een biobank collectie in kader van onderzoek naar de pathofysiologie van bovenste luchtwegaandoeningen

Officiële titel:

Onderzoek naar de pathofysiologie van bovenste luchtwegaandoeningen

Beste,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen in het opzetten van een faciliteit voor onderzoek genaamd “de Upper Airways Research biobank”.

Uw deelname is vrijwillig. Neem, voor u beslist deel te nemen aan dit project, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts-onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen.

Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Het is van belang dat u volledig begrijpt wat deelname aan dit project omvat. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd.

Eens u beslist heeft om deel te nemen, zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen. Op dit toestemmingsformulier kan u meerdere keuzes maken, om uw specifieke wensen kenbaar te maken. Wij vragen u ook om deze telkens met uw initialen te bevestigen en het document tevens te ondertekenen.

Wat is deze biobank en wat is het doel hiervan?

Een biobank is een faciliteit waar ‘menselijk lichaamsmateriaal’ samen met bijkomende gezondheids-, lifestyle en persoonlijke gegevens bewaard wordt van een grote groep mensen/patiënten/proefpersonen over een lange tijdsperiode. Menselijk lichaamsmateriaal omvat bloed en derivaten, weefsel, secreties, swabs, cellen, DNA/RNA

De Upper Airways Research biobank wordt specifiek opgericht om als hulpbron te dienen voor onderzoek in kader van het ontrafelen van aandoeningen bij langdurende problemen met de bovenste luchtwegen zoals chronische rhinosinuitis (CRSwNP, CRSsNP), rhinitis (met of zonder allergie). Het doel van deze biobank is meervoudig:

- Door het opzetten van deze faciliteit hebben onderzoekers sneller toegang tot stalen en gegevens voor het uitvoeren van hoogstaand wetenschappelijk onderzoek.
- De stalen en gegevens uit de biobank worden gebruikt om een beter inzicht te verkrijgen in de interactie tussen genen, omgeving en levensstijl die een invloed hebben op de gezondheidstoestand en ontwikkeling van ziektes en om deze te begrijpen.
- Vanuit dit bekomen inzicht wordt getracht nieuwe therapeutische geneesmiddelen, behandelingen en genetische testen te ontwikkelen om bij te dragen tot een algemene verbetering van de gezondheidszorg.

Uw deelname aan dit project houdt in dat u een “brede toestemming” geeft voor gebruik van uw gegevens en stalen. Dit houdt in dat u toestaat dat uw persoonlijke en gezondheidsinformatie alsook uw stalen kunnen gebruikt worden voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek in meerdere studies. Op dit moment kunnen de specifieke studies waarin het materiaal en de gegevens zullen gebruikt worden nog niet meer in detail gespecificeerd worden. Deze situeren zich in volgende onderzoeksdomeinen: immunologie, farmacologie, cel-cel-interactie, moleculaire biologie, microbiologie en therapie (biologics, immunotherapie, ...) en zullen steeds vooraf goedgekeurd zijn door een Ethisch Comité.

U kan zelf kiezen welke lichaamsmaterialen (bloed en afgeleiden, weefsel, secretie, swab, cellen, DNA/RNA, ...) u vrijwillig afstaat voor dit biobank project door dit te specificeren op het toestemmingsformulier. Onder lichaamsmaterialen verstaan we wat u vrijwillig voor wetenschappelijk onderzoek hebt afgestaan, alsook materiaal dat u hebt afgestaan voor diagnostische of therapeutische doeleinden.

Voor bepaalde bijkomende studies is het mogelijk dat we u terug contacteren of uw administratieve en gezondheidsgegevens updaten. U kan aanduiden op het toestemmingsformulier of u hiermee akkoord kan gaan.

Hoeveel patiënten zullen aan dit biobank project deelnemen en waarom wordt mijn deelname gevraagd?

Er zullen in totaal 2100 (300/jaar) personen aan het project deelnemen, binnen de leeftijdscategorie 18 jaar of ouder.

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan deze studie omdat u een patiënt bent in het UZGent waar men specifiek onderzoek verricht binnen dit domein of aan deze criteria voldoet of doorverwezen bent door uw huisarts.

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's van deze studie.

U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit het biobank project zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enige wijze een invloed zal hebben op uw behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

Verantwoordelijkheden onderzoekers en situering biobank project

De Upper Airways Researchbiobank is een faciliteit die wordt opgezet op het UZ Gent om onderzoek in het domein van bovenste luchtwegaandoeningen te ondersteunen.

Het onderzoekslabo (Upper Airways Research Laboratory) van de dienst Neus-, keel- en oorheelkunde van het UZ Gent is verantwoordelijk voor de praktische aspecten zoals de data collectie en de veilige opslag van stalen en data. Uw primair contactpunt in kader van dit biobank project is Prof. dr. Claus Bachert. Deze persoon is de medische beheerder van de biobank, conform de “Belgische wet inzake het verkrijgen en gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek” van 19 december 2008.

Contactgegevens medisch beheerder: 09/332 2332, claus.bachert@ugent.be, Universitair Ziekenhuis, Campus UZ, Ingang 68, Corneel Heymanslaan 10, B-9000 Gent.

De persoon die instaat voor het dagdagelijkse operationele management van de biobank is Gabriele Holtappels.

Contactgegevens biobank operationele manager:

09/3326880, gabriele.holtappels@ugent.be, 09/3326880.

De Upper Airways Research biobank werd vooraf goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent. De studie wordt uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

Wat houdt deelname aan het biobank project voor u in?

Deelname aan dit biobank project brengt voor u geen onmiddellijk therapeutisch voordeel. Uw deelname aan het biobank project kan echter bijdragen tot verhoogde

wetenschappelijke kennis omtrent aandoeningen van de bovenste luchtwegen en kan leiden tot een betere behandeling van toekomstige patiënten

In het kader van uw deelname aan dit project en rekening houdend met uw medische situatie, zal een groot deel van de bezoeken en onderzoeken die we zullen beschrijven, deel uitmaken van de standaardzorgen in ons ziekenhuis terwijl anderen specifiek zijn voor het biobank project.

Als u ervoor kiest om deel te nemen aan het biobank project, dan is het van groot belang dat u zo waarheidsgetrouw mogelijk een antwoord geeft om de gestelde vragen van de arts en de gegeven vragenlijsten. Als u zich niet comfortabel voelt bij bepaalde vragen, kan u dit meedelen en dient u deze niet verder te beantwoorden.

Het verloop van het project is als volgt:

Procedures:

Indien u een patiënt bent bij de dienst neus- keel- oorheelkunde zal u volgens routine klinische praktijk gediagnosticeerd worden en eventueel een operatie dienen te ondergaan ter behandeling van uw klachten. Er zal u gevraagd worden of u op vrijwillige basis weefsel wilt afstaan voor de aanleg van de biobank. Afhankelijk van de situatie kan u gevraagd worden om het operatief verwijderde materiaal dat anders weggegooid wordt af te staan en/of een bloedafname te laten plaatsvinden. Indien er een bloedafname plaats vindt tijdens de operatie wordt hiervoor gebruik gemaakt van de bestaande prikplek voor het infuus en wordt 26 ml bloed afgenomen, indien u om een bloedafname gevraagd wordt tijdens een pre- of postoperatieve consultatie zal hiervoor wel speciaal aangeprikt worden en zal er maximaal 100 ml bloed worden afgenomen. Daarnaast kan gevraagd worden of u instemt met het afnemen van secreties, een swab of cellen die verwijderd worden tijdens endoscopisch onderzoek (al dan niet tijdens de operatie).

Indien u een gezonde vrijwilliger bent kan u gevraagd worden of u op vrijwillige basis bereid bent tot een bloedafname en/of swab.

U kan tijdens het overleg met de arts en op het bijgevoegde formulier duidelijk aangeven met welke procedures u al dan niet instemt. Indien u akkoord gaat, zal u gevraagd worden aan te duiden met welk verder gebruik van het afgestane materiaal en interventie u akkoord gaat. Eveneens zal u gevraagd worden om een vragenlijst in te vullen.

Het verzamelde materiaal zal van de polikliniek of operatiezaal getransfereerd worden naar het Upper Airways Research Lab. Hier zullen uw persoonsgegevens gepseudonimiseerd worden en zal het afgestane materiaal ingevroren worden voor opslag of meteen gebruikt worden voor onderzoek.

Gegevens zoals leeftijd, geslacht en ziekte (chronische rhinosinusitis, asthma, allergie) en gegevens die u invulde op de vragenlijst, zullen gepseudonimiseerd ingevoerd worden in de databank.

Schematisch verloop:

	<i>hoeveelheid</i>
<i>bloedafname</i>	<i>26 ml bloed (bij operatie, geen extra prik) → 18 ml serum en →8 ml EDTA 100 ml EDTA of heparin (polikliniek bij consultatie of vrijwillig, nieuwe aanprikplek)</i>
<i>weefsel</i>	<i>Er wordt enkel weefsel weggenomen in het kader van de ingreep. Voor u is het dus belangrijk te weten dat voor deze studie niet meer weefsel zal weggenomen worden dan indien u niet aan deze studie zou deelnemen. Aan de uitvoering van de operatie verandert er dus niets. De weefselafname zal gebeuren in het kader van de geplande operatie en zal het operatief risico niet vergroten.</i>

<i>secretie</i>	<i>Snot, verkregen door gaas of watten in de neus te plaatsen</i>
<i>cellen</i>	<i>cellen van de slijmvlieslaag in de neus, verkregen tijdens endoscopische procedures met behulp van een kleine brush</i>
<i>biopt</i>	<i>Cellen/weefsel van de slijmvlieslaag in de neus verkregen tijdens endoscopische procedures dmv biopt</i>
<i>swab</i>	<i>Met een wattenstaafje wordt er langs de binnenkant van de neus gestreken om micro-organismen te isoleren die de neus koloniseren.</i>
<i>vragenlijst</i>	<i>gezondheidstoestand, symptomen, de medicatie die u gebruikt. In dit formulier wordt ook gevraagd naar uw etnische afkomst; dit laatste betekent tot welk ras uw behoort [Blank (Europees – Amerikaans), Aziatisch, Afrikaans...]. Deze informatie is belangrijk aangezien de resultaten van eerder onderzoek aantoonde dat er verschillen in de ziekte bestaan afhankelijk van wat uw etnische afkomst is; hierdoor zullen we in de toekomst onderzoek kunnen doen naar specifieke geneesmiddelen die beter werken bij personen afhankelijk van uw etnische afkomst.</i>

Wat zijn de risico's en verwachte voordelen bij deelname aan deze studie?

Deelname aan dit biobank project omvat weinig risico's.

Bij standaard bloedafname op de polikliniek is er een mogelijk risico op ontsteking van de aanprikplek (< 1%) of het ontstaan van een blauwe plek. Bij alle overige procedures is er geen bijkomend risico voor de patiënt vergeleken met patiënten die niet deelnemen aan de studie en de extra procedures niet ondergaan.

De biobank is de 'custodian' of 'bewaarder' van uw menselijk lichaamsmateriaal en gegevens. U bent de 'eigenaar' van uw verzamelde lichaamsmateriaal. Dat betekent dat u steeds kan eisen dat de biobank uw opgeslagen stalen vernietigt. Hiervoor kan u contact opnemen met uw primair contactpunt in kader van dit biobank project (prof. dr. Claus Bachert of Gabriele Holtappels), zoals hierboven beschreven. Hierna zal u een brief ontvangen ter confirmatie van de vraag tot vernietiging van uw stalen en de bijhorende gegevens. Na ontvangst van deze schriftelijke bevestiging, zal uw opgeslagen lichaamsmateriaal worden vernietigd. Indien uw

stalen/gegevens op dat moment reeds gebruikt zijn of in gebruik zijn in een lopende studie dan kunnen deze niet worden teruggetrokken, maar zullen ze niet verder ter beschikking worden gesteld voor andere wetenschappelijke studies.

Er worden persoonlijke en gezondheidsgegevens verzameld tijdens het biobank project. Deze gegevens zullen niet worden doorgegeven aan derde partijen zoals werkgevers, verzekeringsmaatschappijen of familieleden, tenzij dit door een gerechtelijke procedure wordt opgelegd. Personeelsleden van de biobank, met de nodige autorisatie, zullen toegang hebben tot deze gegevens. Onderzoekers die toegang tot de stalen of gegevens aanvragen, zullen deze gegevens gepseudonimiseerd ontvangen zodat identificatie van uw persoon niet mogelijk is. Er wordt met de grootste zorg omgesprongen met de confidentialiteit van uw gegevens.

Verzekering

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan dit project, specifiek met betrekking tot de collectie van de stalen. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (KBC Insurance – Polisnummer W8/28963726/0100). Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (KBC Insurance NV; Professor Roger Van Overstraetenplein 2, 3000 Leuven; Tel: +32 16 24 55 81).

Vertrouwelijkheid en confidentialiteit van gegevens

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) van 25 mei 2018, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Alle informatie die tijdens deze studie verzameld wordt zal gepseudonimiseerd worden (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier). De sleutel tot deze codes zal enkel toegankelijk zijn voor de behandelende arts en/of studietoecoördinator en/of biobank medewerker. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden in alle documentatie, rapporten, onderwijs of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over dit project. Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende minstens 20 jaar. De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens. Contactgegevens: Katya Van Driessche, dpo@uzgent.be.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van het biobank project te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met deze toegang.

Toegang tot stalen en gepseudonimiseerde gegevens

Enkel research projecten die goedgekeurd werden door een bevoegd Ethisch Comité kunnen toegang verkrijgen tot stalen of gepseudonimiseerde gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. Vervolgens worden de research protocols gereviseerd door een wetenschappelijk comité dat oordeelt of het studie opzet valt binnen het opzet van dit gedefinieerd biobank project en de gegeven goedkeuring van u als deelnemer hieraan.

Deze research projecten worden geleid door onderzoekers, verbonden aan een academisch centrum, een zorginstelling, een vzw, een publieke instelling of een privé/commercieel bedrijf. In het toestemmingsformulier kan u verder specificeren of u deze toegang tot stalen al dan niet toestaat.

Alsook is het mogelijk dat uw stalen/gegevens in kader van goedgekeurde projecten buiten België gebruikt worden. Uw voorkeuren hierover kan u tevens op het toestemmingsformulier kenbaar maken.

Onderzoekers die stalen en/of gegevens verkrijgen, moeten contracten ondertekenen met een strikte beschrijving van hun toegang en gebruik van deze stalen en gegevens. Het is niet toegestaan aan deze onderzoekers om gegevens of stalen verder te verspreiden, te transfereren of te gebruiken voor andere doelstellingen dan werd beschreven in het onderzoeksproject. De onderzoekers moeten tevens akkoord gaan om geen pogingen te ondernemen om deelnemers te re-identificeren en dienen dit tevens te rapporteren indien het zou voorvallen.

Getransfereerde stalen in goedgekeurde biobank projecten dienen na afloop van het project ofwel vernietigd te worden ofwel teruggebracht worden naar de Upper Airways Research biobank, zodat deze nog bruikbaar zijn voor andere goedgekeurde studies.

Opslag van uw stalen en gegevens

Uw stalen zullen opgeslagen worden in het Upper Airways Research Laboratory, Ingang 38 (MRB2) op het UZ Gent.

Uw gegevens zullen opgeslagen worden in de Upper Airways Research databank van (het Upper Airways Research Laboratory) van het UZ Gent/UGent.

Volgende maatregelen worden standaard genomen om de veiligheid van uw gegevens te garanderen:

- Persoonlijke identificerende gegevens, zoals naam, geboortedatum worden verwijderd van de stalen en rapporten
- Een unieke code wordt toegekend aan iedere deelnemer
- Beschrijving privacy databank en toegangsprocessen databank, ev decoding procedures, apart bewaren van data...

Uw stalen en gegevens zullen opgeslagen worden voor een periode van maximaal 50 jaar. Na deze periode zullen uw stalen en gegevens worden vernietigd tenzij een ethisch comité hier een ander oordeel over velt.

Zijn er kosten of een vergoeding verbonden aan de deelname aan deze studie?

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor U.

Er is geen vergoeding voor deelname aan deze studie voorzien.

Toegang tot resultaten uit het biobank project

Zoals eerder vermeld, rekening houdend met uw medische situatie, valt een deel van de onderzoeken onder de standaardzorgen in het ziekenhuis. De resultaten hieruit verkregen, zullen u uiteraard zo spoedig mogelijk meegedeeld worden door uw behandelend arts.

Uw stalen en gegevens kunnen in toekomstige wetenschappelijke studies tevens aanleiding geven tot nieuwe inzichten, zowel algemeen als voor u persoonlijk.

Terugkoppeling van algemene wetenschappelijke bevindingen

Algemene wetenschappelijke bevindingen en nieuwe inzichten zullen als geaggregeerde resultaten ter beschikking worden gesteld op volgende website <https://www.ugent.be/ge/nko/en/research/upper-airways-research-laboratory> . Deze publicatie van bevindingen zal geenszins enige identificerende gegevens bevatten maar is van belang om wetenschappelijke bevindingen binnen de research community snel te verspreiden.

Terugkoppeling van individuele wetenschappelijke bevindingen

Individuele wetenschappelijke bevindingen zijn resultaten die men tijdens een specifiek research project heeft ontdekt, en die potentieel van belang kunnen zijn voor uw algemene gezondheidstoestand of deze van uw nageslacht. Men spreekt van ‘incidental findings’.

Het belang van deze bevindingen zal eerst geconfirmeerd worden door het MLM beheerscomité van het UZ Gent en het Ethisch Comité. Als wordt geoordeeld dat deze bevindingen wetenschappelijk gevalideerd zijn, een klinische relevantie hebben en acties kunnen genomen worden (therapeutische handelingen of preventieve handelingen) inzake uw gezondheidstoestand, kan dit worden teruggekoppeld. Als u toestemt om hierover geïnformeerd te worden, kan u dit aankruisen op het toestemmingsformulier. Uw behandelende arts zal de bevindingen vervolgens met u bespreken.

Mogelijke commercialisatie

Het is mogelijk dat het gebruik van uw stalen of gegevens aanleiding geven tot nieuwe inzichten die kunnen leiden tot commercialisatie van nieuwe therapeutische substanties, middelen, testen of procedures. Deze ontwikkeling kan gebeuren door een universiteit, ziekenhuis, commerciële firma of een partnership van deze. Dit betekent dat het mogelijk zou

zijn dat onderzoekers en commerciële firma's een financieel voordeel zouden kunnen genieten van uw gift. U zal geen aanspraak kunnen maken op enig financieel voordeel die uit deze commercialisatie zou kunnen ontstaan.

Contactgegevens:

Primair contactpunt (medisch beheerder): Prof. Dr. Claus Bachert. Tel: 09/3322332, email: claus.bachert@ugent.be

Biobank operationeel manager: Gabriele Holtappels. Tel :09/3326880, email: gabriele.holtappels@ugent.be

TOESTEMMINGSFORMULIER biobank project

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, ga ik akkoord om deel te nemen aan het biobank project en verklaar ik het volgende:

<ul style="list-style-type: none"> • Ik heb het document “Informatiebrief voor de deelnemers” pagina 1 tot en met 9 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. <ul style="list-style-type: none"> ○ Ik heb uitleg gekregen over het biobank project, het doel en opzet en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen. ○ Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over het project. 	<p>Paraaf indien akkoord</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is <ul style="list-style-type: none"> ○ Ik begrijp dat ik mij op elk ogenblik uit de studie mag terugtrekken zonder een reden op te geven ○ Dit zal op geen enkele manier een invloed zal hebben op mijn verdere behandeling 	

<ul style="list-style-type: none"> • Ik ben me ervan bewust dat dit biobank project werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent. <ul style="list-style-type: none"> ○ Dit project zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. ○ Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan dit project 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijks willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming voor deze controle. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard in kader van dit biobank project. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. 	

Ik ga akkoord de verzameling van volgende lichaamsmaterialen:

Bloed en vloeibare derivaten	
Genetisch materiaal (DNA, RNA)	
Weefsel (restmateriaal operatie)	
Mucosa weefsel (tijdens consultatie onder lokale verdoving)	
Secretie	
Swab	

Cellen	
--------	--

De materialen zullen worden opgeslagen in kader van het biobank project. Ik ga tevens akkoord dat

<ul style="list-style-type: none"> • mijn gepseudonimiseerde stalen en gegevens worden bewaard in de Upper Airways Research biobank, Ingang 38 (MRB2) en de Upper Airways Research Laboratory databank, onder de verantwoordelijkheid van de medisch beheerder, Prof. dr. Claus Bachert. 	
<ul style="list-style-type: none"> • mijn gepseudonimiseerde gegevens beschikbaar zijn nu en voor toekomstige studies, tevens als ik niet meer in staat ben om zelf beslissingen hierover te nemen of na mijn dood. 	
<ul style="list-style-type: none"> • mijn administratieve en medische gegevens worden geraadpleegd in kader van het biobank project en dat deze worden up-to-date gehouden. 	

Ik ga akkoord dat mijn lichaamsmateriaal wordt gebruikt in volgende onderzoeksdomeinen:

Genetisch onderzoek	
Immunologisch onderzoek	
Ex-vivo stimulatie onderzoek	
Farmacologisch onderzoek	

Pathofysiologisch onderzoek	
-----------------------------	--

Ik ga akkoord dat mijn stalen en gegevens in kader van goedgekeurde wetenschappelijke studies kunnen doorgegeven worden naar

Academische instellingen	
Zorginstellingen (vb. ziekenhuizen)	
Publieke instellingen (vb. vzw's)	
Commerciële instellingen (bedrijven)	

Ik ga akkoord dat mijn stalen en gegevens mogen gebruikt worden

Binnen België	
Binnen Europa	
In andere landen met hetzelfde privacy beschermingsniveau	

Het is mogelijk dat u wordt gecontacteerd in kader van dit biobank project om meer informatie aan te leveren of om uw individuele bevindingen terug te koppelen.

Ik ben akkoord om terug gecontacteerd te worden om bijkomende informatie te verschaffen, via bvb vragenlijsten.	
---	--

Ik wens niet op de hoogte gebracht te worden van ‘incidental findings’ die een mogelijke impact op mijn gezondheidstoestand kunnen hebben.	
Ik wens door mijn behandelende arts op de hoogte gebracht te worden van incidental findings.	

Naam en voornaam deelnemer:.....

Datum:/...../.....

Handtekening:

Afname ICF:

Naam en voornaam studietoelbehoeder/ arts-onderzoeker :

Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.	
Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.	

Datum:/...../.....

Handtekening:

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 20 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

Neus- en sinuschirurgie:
Weefselafname
In te vullen door de PATIENT

adrema

Datum: __/__/____
Geslacht M V

Geboortedatum: __/__/____
Etniciteit: _____

Heeft U astma? ja nee

Heeft u ooit gerookt? ja nee

Rookt U nu nog? ja nee

In totaal, hoeveel jaar heeft U gerookt? ____ Hoe lang bent u gestopt? ____ jaar

Per dag, gemiddeld ____ sigaretten, ____ sigaren, ____ gram pijptabak

Hieronder ziet U een horizontale lijn die de ernst van een klacht voorstelt. Plaats daarop een verticale streep waar U zelf de intensiteit van uw klachten op dit moment plaatst.

Hoe ernstig zijn uw klachten van uw neus- of sinusaandoening **in het algemeen**?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee

Hoe ernstig zijn uw klachten van **neusverstopping**?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee

Hoe ernstig zijn uw klachten van **neussnot**?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee

Hoe ernstig zijn uw klachten van **slijmen in de keel**, die uit de neus komen?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee

Hoe ernstig zijn uw klachten van **pijn of drukgevoel in het aangezicht, tussen de ogen, of voorhoofd**?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee

Hoe ernstig zijn uw klachten van **verminderde reuk of smaak**?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee

Hoe ernstig zijn uw klachten van **hoest**?

geen klachten |-----| ergst denkbare klachten
meer dan drie maanden per jaar last? ja nee



Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B9000Gent
www.uzgent.be



Neus- en sinuschirurgie
Weefselverzameling
In te vullen door ARTS

adrema

1. Diagnosis (check all that apply)

- chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSsNP)
- chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)
- mucoviscidosis nasal polyp (CF-NP)
- antrochoanal NP
- allergic rhinitis
- rhinitis medicamentosa
- anatomic / traumatic obstruction
- concha hypertrophy NOS
- other _____

2. Allergy test

pos neg

3. Asthma

yes no

4. Aspirin or NSAID exacerbated respiratory disease

yes no

5. Other nasal or immune pathology (vasculitis, immune deficiencies, CF, PCD, ...)

yes no

Specify _____

6. Type of tissue prelevated

- concha inferior
- sinus tissue and / or nasal polyps
- other _____

7. previously operated:

- no
- FESS
- polypectomy
- conchotomy
- septoplasty

8. Patient has taken **oral** corticosteroids in the last 3 months

yes no

9. CHECK:

blood taken : EDTA (purple) + serum (red)

Dit formulier bij het weefsel voegen aub.

8.2.2 TCLE: PROSPECTIVO

Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment

Titel van de studie: Inflammatoire endotypering in olfactorisch slijmvlies bij chronische rhinosinusitis op basis van analyse van biomerkers

Officiële titel: Olfactory mucosa inflammatory endotyping in chronicrhinosinusitis based on analysis of biomarkers

Beste,

U wordt uitgenodigd om deel te nemen aan een klinische studie. Neem, voor u beslist deel tenemen aan deze studie, voldoende tijd om deze informatiebrief aandachtig te lezen en dit te bespreken met de arts-onderzoeker of zijn/haar vertegenwoordiger, of met andere mensen. Neem ook de tijd om vragen te stellen indien er onduidelijkheden zijn of indien u bijkomende informatie wenst. Dit proces wordt 'informed consent' of 'geïnformeerde toestemming' genoemd. Eens u beslist heeft om deel te nemen aan de studie zal men u vragen om het toestemmingsformulier achteraan deze bundel te ondertekenen.

Project:

In deze studie zullen we de reductie in geurwaarneming bij chronische rhinosinusitis patiënten met neuspoliepen en het herstel van de reukzenuwen na operationele wegname van deze poliepen onderzoeken. Gegevens worden verkregen van de patiënten via vragenlijst en reuktest (deel 1 studie). We zullen een extra biopt tijdens de routine sinusoperatie afnemen (deel 2). De verdere opvolging van de geurwaarneming zal worden

getest via reuktesten en een vragenlijst tijdens de standaard follow-up periode van de operatie (deel 3). Als controle groep includeren we patiënten met chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen waar de geurwaarneming niet verstoord is. De opdrachtgever van deze studie is UZ Gent. Uw gegevens worden vertrouwelijk gehouden. Er is ook een formulier toegevoegd, waarin U schriftelijk Uw toestemming geeft tot deelname.

Beschrijving en doel van het project.

Het doel van deze studie is het verzamelen van kennis rond geurwaarneming in patiënten met chronische sinusitis met neuspoliepen. Chronische sinusitis is een langdurige ontsteking van de sinussen. In deze studie wensen we na te gaan of er een specifieke inflammatie in het reukslijmvlies of nabij de reukzenuwen aanwezig is en als deze gevolgen kan hebben voor de geurwaarneming. Verder zullen we, via geurtesten, nagaan of de reukzenuwen zich na een operatie voor neuspoliepen herstellen. Eerst wordt via een vragenlijst en een reuktest gepolst naar de huidige geurwaarnemingen (deel 1). Tijdens de routine sinusoperatie zal ook een extrabiopsie van het reukslijmvlies worden genomen voor het bepalen van de inflammatoire parameters als biomerkers en de aanwezigheid van cellen zoals eosinofielen, mest cellen, T en B cellen (deel 2). Tot slot zal tijdens de standaard follow-up periode van de operatie (consultatie na 1 week, 2 weken, 4 weken, 3 maand, 6 maand en 1 jaar) een vragenlijst en reuktesten worden afgenomen (deel 3). In totaal zullen 40 personen deelnemen aan deze studie. 20 patiënten met chronische rhinosinusitis met neuspoliepen en zonder geurwaarneming en als controle groep 20 patiënten met chronische rhinosinusitis zonder neuspoliepen en met geurwaarneming.

In het kader van uw deelname aan de studie en rekening houdend met uw medische situatie, zal een deel van de bezoeken en onderzoeken die we zullen beschrijven, deel uitmaken van de standaardzorgen in ons ziekenhuis terwijl anderen opgelegd worden door

de studie (studiespecifiek).

Voor het welslagen van de studie, is het uitermate belangrijk dat u volledig meewerkt met de arts en dat u zijn/haar instructies nauwlettend opvolgt.

Indien u besluit deel te nemen aan de studie en aan alle voorwaarden voor deelname voldoet, zal u onderstaande testen en onderzoeken doorlopen:

Verloop

DEEL 1: vragenlijst en reuktest (preoperatief) – studie specifiek

Wij vragen u vriendelijk of u de tijd zou willen nemen om deze vragenlijst voor ons in te vullen. Voor de reuktest zullen verschillende geuren aan u worden voorgelegd en u kiest uit vier mogelijkheden wat het best aansluit bij deze geur. Dit zal ongeveer 20 minuten van uw tijd in beslag nemen. De vragenlijst en de resultaten zullen verwerkt worden door de onderzoekers van het Upper Airways Research Laboratory. Dit gebeurt onder supervisie van professor dr. Claus Bachert.

DEEL 2: biopsie reukslimvlies – studie specifiek

Tijdens de routine sinusoperatie zal ook een extra biopt genomen worden van het reukslimvlies. Het risico voor het wegnemen van een biopt tijdens de operatie is zeer klein. Het staal zal verwerkt worden door het Upper Airways Research Laboratory, waar gezocht zal worden naar de aanwezige inflammatie. In het weefsel zal onderzocht worden als cellen (zoals eosinofielen en mast cellen, T- en B-cellen) en celproducten, geassocieerd met een

ontsteking, aanwezig zijn.

Uw stalen zullen worden bewaard in de Upper Airways Research biobank. Een biobank is een faciliteit waar menselijk lichaamsmateriaal (zoals bloed, urine, weefselstalen...) samen met bijkomende gegevens die betrekking hebben tot dit materiaal, worden bewaard. Uw stalen zullen tot het einde van de studie bewaard en gebruikt worden om studiespecifieke analyses op uit te voeren. Na afloop van deze studie, zullen uw stalen verder bewaard worden in de prospectieve Upper Airways Research Biobank voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek uitsluitend in het kader van uw ziekte/pathologie of behandeling. Dergelijke nieuwe studie dient steeds ingediend en goedgekeurd te worden door het ethisch comité.

De medisch beheerder van deze biobank is Prof. Dr. Claus Bachert (09 332 23 63 , claus.bachert@ugent.be). U blijft echter “eigenaar” van uw lichaamsmateriaal. Dat betekent dat u steeds kan eisen dat de biobank uw opgeslagen stalen vernietigt. U moet hiervoor contact opnemen met uw behandelende arts in het UZ Gent, die er dan voor zorgt dat uw opgeslagen lichaamsmateriaal wordt vernietigd. Uw stalen die in het kader van deze studie worden afgenomen en geanalyseerd, zullen steeds gepseudonimiseerd worden na afname.

Uw stalen zullen ook gebruikt worden voor extractie van RNA of DNA. Dit zal ons toelaten omgenen die verband houden met de reukwaarneming te onderzoeken.

Een resultaat dat toevallig tijdens de studie en bovenop de doelstellingen wordt gevonden, wordt een “toevallige vondst” genoemd. Indien dit resultaat van belang kan zijn voor uw gezondheid of die van uw bloedverwanten, zal de opdrachtgever de onderzoeker hierover inlichten. Met uw toestemming zal de onderzoeker u en uw behandelende arts op de hoogte brengen van de resultaten en de mogelijke gevolgen. Indien nodig zal de onderzoeker en/of de behandelende arts raad geven over wat u moet doen. Als u toestemt

om hierover geïnformeerd te worden, kan u dit aankruisen op het toestemmingsformulier.

DEEL 3: reuktesten en vragenlijst - studie specifiek

De reuktesten en vragenlijst (over uw neussymptomen) gaan door tijdens de routine follow-up van de sinusoperatie. Na de visite aan prof. Dr. Claus Bachert om het verloop van het herstel na de operatie te bekijken, zal gevraagd worden ook een reuktestje te ondergaan en een vragenlijst in te vullen. Dit neemt maximaal 20 minuten van uw tijd in beslag en is geheel niet-invasief. Verschillende geuren worden aan u voorgelegd en u kiest uit vier mogelijkheden wat het best aansluit bij deze geur. De resultaten van deze test geven de vooruitgang van de geurwaarneming na de sinusoperatie weer.

De verwachte totale duur van de studie voor u is 1 jaar.

Uw deelname aan de studie omvat geen extra bezoeken in vergelijking met een behandeling zonder deelname aan de studie.

Ethiek

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het Universitair Ziekenhuis van Gent en de Universiteit Gent, en zal worden uitgevoerd volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan klinische studies. In geen geval dient u de goedkeuring door de Commissie voor Medische Ethiek te beschouwen als een aanzet tot deelname aan deze studie.

Toestemming en weigering

De deelname aan deze studie is volledig vrijwillig, er kan op geen enkele manier sprake zijn van dwang. U kunt weigeren om deel te nemen aan de studie en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit openige wijze een invloed zal hebben op uw behandeling of de verdere relatie met de onderzoeker of de behandelende arts. Dit zal ook geen negatieve invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen en uw verdere opvolging.

Uw deelname aan deze studie zal beëindigd worden als de arts meent dat dit in uw belang is. U kan ook voortijdig uit de studie teruggetrokken worden door de onderzoeker als u de in deze informatiebrief beschreven procedures niet goed opvolgt of u de beschreven items niet respecteert.

Indien u uit de studie gehaald wordt, zullen de reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data toegevoegd worden.

Kosten of vergoeding

Uw deelname aan deze studie brengt geen extra kosten mee voor U. Er is geen vergoeding voorzien voor deelname aan deze studie.

Risico's en verwachte voordelen bij deelname

Deelname aan deze studie brengt voor u waarschijnlijk geen onmiddellijk therapeutisch voordeel. Uw deelname in de studie kan wel helpen om in de toekomst patiënten beter te kunnen helpen.

De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is laag. Het risico dat er extra ongemakken zullen plaatsvinden voor het nemen van een biopsie tijdens de routine operatie is laag.

Ook is het mogelijk dat zich andere risico's en ongemakken voordoen die op dit moment nog onbekend zijn. Het is daarom van groot belang om elke nieuwe gezondheidsklacht zo snel mogelijk aan de arts-onderzoeker te melden, ongeacht of de klacht volgens u te maken heeft met de studie of niet.

U hebt het recht op elk ogenblik vragen te stellen over de mogelijke en/of gekende risico's van deze studie. Als er in het verloop van de studie gegevens aan het licht komen die een invloed zouden kunnen hebben op uw bereidheid om te blijven deelnemen aan deze studie, zult u daarvan op de hoogte worden gebracht. Mocht u door uw deelname aan de studie toch enig nadeel ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen.

Vertrouwelijkheid

In overeenstemming met de Belgische wet van 22 augustus 2002 betreffende de rechten van de patiënt, de Algemene Verordening Gegevensbescherming (of GDPR) (EU) 2016/679 van 27 april 2016 (die vanaf 25 mei 2018 in voege is) en de Belgische wet van 30 juli 2018, betreffende de bescherming van natuurlijke personen in verband met de verwerking van persoonsgegevens en betreffende het vrije verkeer van die gegevens, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en kan u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Uw toestemming om deel te nemen aan de studie betekent dat we gegevens van u verwerken voor het doel van de klinische studie. Deze verwerking van gegevens is wettelijk

voorzien op basis van artikel 6, § 1, (b), (e) of (f) en artikel 9, § 2(j) van de Algemene Verordening Gegevensbescherming.

Indien u deelneemt aan deze studie, zal het studiepersoneel gegevens over u verzamelen. U heeft het recht uw studie arts te vragen welke gegevens van u worden verzameld en hoe ze ten behoeve van dit onderzoek gebruikt worden. Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden, allen gebonden door het beroepsgeheim, hebben rechtstreeks toegang tot uw medische dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen, stemt u in met dezetoegang.

De verzamelde medische informatie zal vertrouwelijk worden behandeld en zal gecodeerd/gepseudonimiseerd worden (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier) door een oplopend patiëntnummer, startend vanaf 001, zodat confidentialiteit (geheimhouding) gewaarborgd blijven. Met andere woorden uw identiteit wordt vervangen door een code. In het geval van pseudonimisering zal de sleutel tot deze codes enkel toegankelijk zijn voor de onderzoekende en behandelende arts of de door hem/haar aangestelde vervanger. Enkel de gepseudonimiseerde gegevens zullen gebruikt worden voor analyse van de gegevens en in alle documentatie, rapporten of publicaties (in medische tijdschriften of congressen) over de studie. Vertrouwelijkheid van uw gegevens wordt dus steeds gegarandeerd. Zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande uw gezondheid zullen verwerkt en bewaard worden gedurende 20 jaar.

De verwerkingsverantwoordelijke van de gegevens is de instelling van de hoofdonderzoeker van de studie, Prof. Dr. Bachert (UZ Gent). Zijn onderzoeksteam zal toegang krijgen tot uw persoonsgegevens. Deze verzameling wordt uitgevoerd onder

supervisie van Prof. Dr. Bachert, kliniekhofd op de dienst NKO van het UZ Gent. Prof. Dr. Bachert is de eindverantwoordelijke van de database, hij is ook verantwoordelijke voor de bescherming vande gegevens die in de database bewaard zullen worden.

Gegevens uit het patiëntendossier worden verwerkt in het kader van de verbeteringsprocessen van de organisatie en de gezondheidszorg in het algemeen.

De Data Protection Officer kan u desgewenst meer informatie verschaffen over de bescherming van uw persoonsgegevens. Contactgegevens: Katya Van Driessche, dpo@uzgent.be.

De Belgische toezichthoudende instantie die verantwoordelijk is voor het handhaven van de wetgeving inzake gegevensbescherming is bereikbaar via onderstaande contactgegevens:

Gegevensbeschermingsautoriteit (GBA) Drukpersstraat 35

1000 Brussel

Tel. +32 2 274 48 00

e-mail: contact@apd-gba.be

website: www.gegevensbeschermingsautoriteit.be

Dit onderzoek kan resulteren in wetenschappelijke presentaties en publicaties, maar ook dan zal uw identiteit vertrouwelijk blijven.

Verzekering:

De opdrachtgever voorziet in een vergoeding en/of medische behandeling in het

geval van schade en/of letsel ten gevolge van deelname aan deze klinische studie. Voor dit doeleinde is een verzekering afgesloten met foutloze aansprakelijkheid conform de wet inzake experimenten op de menselijke persoon van 7 mei 2004 (Allianz Global Corporate & Specialty

– polisnummer BEL001889). Indien de arts-onderzoeker van mening is dat er verband met de studie mogelijk is (er is geen verband met de studie bij schade ten gevolge van het natuurlijke verloop van de ziekte of ten gevolge van gekende bijwerkingen van de standaardbehandeling), zal hij/zij de aangifteprocedure bij de verzekering starten. Op dat ogenblik kunnen uw gegevens doorgegeven worden aan de verzekeraar. In het geval van onenigheid met de arts-onderzoeker of met de door de verzekeringsmaatschappij aangestelde expert, en steeds wanneer u dit nodig acht, kunnen u, of in geval van overlijden uw rechthebbenden, de verzekeraar rechtstreeks in België dagvaarden (Allianz Global Corporate & Specialty; Uitbreidingstraat 86, 2600 Berchem; Tel: +32 33 04 16 00).

Vragen?

Als er een letsel optreedt ten gevolge van de studie, of indien u verdere vragen heeft over het verloop van de studie, kan u contact opnemen met prof. dr. Bachert of een medewerker van zijn team:

Prof. dr. C. Bachert, kliniekhoofd

Dienst NKO, poli 1 - Universitair Ziekenhuis

Gent Corneel Heymanslaan 10, B-9000 Gent

claus.bachert@ugent.be

Toestemmingsverklaring

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, ga ik akkoord om deel te nemen aan dit experiment en verklaar ik het volgende:

Ik heb het document “Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment” pagina 1 tot en met 5 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik verklaar hierbij op een voor mij begrijpelijkwijze schriftelijk te zijn ingelicht over de aard, de methode en het doel van deze studies. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico’s en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.

Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk moment uit de studie mag terugtrekken zonder hiervoor een verklaring te hoeven afleggen en zonder dat dit op enigerlei wijze invloed zal hebben op een toekomstige behandeling in het UZ Gent. De reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens zullen in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data worden toegevoegd.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming. Te allen tijde zal mijn privacy gerespecteerd worden.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 20 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-

wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan deze studies geen bijkomende kosten meebrengt en dat er geen financieel voordeel aan verbonden is.

Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

- Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de arts-onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar.
- Ik stem er mee in om deel te nemen aan deel 1 van de studie, zijnde het invullen van de vragenlijsten een reuktest.
- Ik stem er mee in om deel te nemen aan deel 2 van de studie, zijnde de operatie met een extrabiopsie van het reukslijmvlies
- Ik stem er mee in om deel te nemen aan deel 3 van de studie, zijnde de standaard follow-up periode van de operatie (consultatie na 1 week, 2 weken, 4 weken, 3 maand, 6 maand en

1 jaar) en het invullen van een vragenlijst en een reuktest op elke visite van de standard follow-up periode.

- Ik stem ermee in dat mijn stalen na afloop van de studie bewaard blijven in de prospectieve research biobank 'Upper Airways Research Biobank' voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek waarvan de doelstellingen overeen komen met de doelstellingen van deze studie. Dergelijke nieuwe studie dient steeds ingediend en goedgekeurd te worden door het ethisch comité.
- Ik stem ermee in dat genetische analyses (DNA en RNA) kunnen worden uitgevoerd op de stalen. De bevindingen die uit deze analyses voorkomen zullen uitsluitend voor onderzoeksdoeleinden gebruikt worden.
- Ik wil op de hoogte gebracht worden door de onderzoeker (of de behandelende arts) wanneer in mijn biologische stalen toevallige vondsten aan het licht komen die van belang kunnen zijn voor mijn gezondheid of die van mijn bloedverwanten.

Gelezen en goedgekeurd, Naam en voornaam Patiënt:

Datum:

Handtekening:

Gelezen en goedgekeurd,

Naam en voornaam arts-onderzoeker*:

Datum:

Handtekening:

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuis gedurende 20 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

* Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord

- Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.
- Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

Toestemmingsverklaring

Door dit toestemmingsformulier te ondertekenen, ga ik akkoord om deel te nemen aan dit experiment en verklaar ik het volgende:

Ik heb het document “Informatiebrief voor de deelnemers aan een experiment” pagina 1 tot en met 5 gelezen en begrepen en ik heb er een kopij van gekregen. Ik verklaar hierbij op een voor mij begrijpelijke wijze schriftelijk te zijn ingelicht over de aard, de methode en het doel van deze studies. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico’s en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen, ook op medische vragen.

Ik begrijp dat deelname aan de studie vrijwillig is en dat ik mij op elk moment uit de studie mag terugtrekken zonder hiervoor een verklaring te hoeven afleggen en zonder dat dit op enigerlei wijze invloed zal hebben op een toekomstige behandeling in het UZ Gent. De reeds verzamelde gepseudonimiseerde gegevens zullen in de databank blijven voor analyse, maar er zal geen nieuwe data worden toegevoegd.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming. Te allen tijde zal mijn privacy gerespecteerd worden.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 20 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en op verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de arts-onderzoeker die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en de Universiteit Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan deze studies geen bijkomende kosten meebrengt en dat er geen financieel voordeel aan verbonden is.

*Aankruisen door de deelnemer indien akkoord

- Ik stem ermee in om volledig samen te werken met de arts-onderzoeker. Ik zal hem/haar op de hoogte brengen als ik onverwachte of ongebruikelijke symptomen ervaar.

- Ik stem er mee in om deel te nemen aan deel 1 van de studie, zijnde het invullen van de vragenlijsten en een reuktest.

- Ik stem er mee in om deel te nemen aan deel 2 van de studie, zijnde de operatie met een extrabiopsie van het reuklijmvlies

- Ik stem er mee in om deel te nemen aan deel 3 van de studie, zijnde de standaard follow-up periode van de operatie (consultatie na 1 week, 2 weken, 4 weken, 3 maand, 6 maand en 1 jaar) en het invullen van een vragenlijst en een reuktest op elke visite van de standaard follow-up periode.

- Ik stem ermee in dat mijn stalen na afloop van de studie bewaard blijven in de prospectieve research biobank 'Upper Airways Research Biobank' voor toekomstig wetenschappelijk onderzoek waarvan de doelstellingen overeen komen met de doelstellingen van deze studie. Dergelijke nieuwe studie dient steeds ingediend en goedgekeurd te worden door het ethisch comité.

- Ik stem ermee in dat genetische analyses (DNA en RNA) kunnen worden uitgevoerd op de stalen. De bevindingen die uit deze analyses voorkomen zullen uitsluitend voor onderzoeksdoeleinden gebruikt worden.

- Ik wil op de hoogte gebracht worden door de onderzoeker (of de behandelende arts) wanneer in mijnbiologische stalen toevallige vondsten aan het licht komen die van belang kunnen zijn voor mijn gezondheid of die van mijn bloedverwanten.

Gelezen en goedgekeurd, Naam en voornaam Patiënt:

Datum:

Handtekening:

Gelezen en goedgekeurd,

Naam en voornaam arts-onderzoeker*:

Datum:

Handtekening:

2 kopieën dienen te worden vervolledigd. Het origineel wordt door de onderzoeker bewaard in het ziekenhuisgedurende 20 jaar, de kopie wordt aan de deelnemer gegeven.

* Aankruisen door de onderzoeker indien akkoord

- Ik verklaar de benodigde informatie inzake deze studie (de aard, het doel, en de te voorziene effecten) mondeling te hebben verstrekt evenals een exemplaar van het informatiedocument aan de deelnemer te hebben verstrekt.
- Ik bevestig dat geen enkele druk op de deelnemer is uitgeoefend om hem/haar te doen toestemmen tot deelname aan de studie en ik ben bereid om op alle eventuele bijkomende vragen te antwoorden.

8.3 Aprobación do projeto de pesquisa pelo comitê de ética belga

Afz.: Commissie voor Medische Ethiek

Prof. dr. Claus Bachert
Neus-, keel- en oorheekunde - NKO
ALHIER

contact	telefoon	e-mail	
Commissie voor medische Ethiek	+32 (0)9 332 41 81	Ethisch.comite@uzgent.be	
Ons kenmerk	Uw kenmerk	datum	pagina
BC-09875	NVT	20/05/2021	1/2

Betreft : Advies voor monocentrische studie met als titel:

"Olfactory mucosa inflammatory endotyping in chronic rhinosinusitis based on analysis of biomarkers."

B.U.N.: B6702021000411

Fase (Phase): NVT

* Begeleidende brief dd. 8/4/2021 (bij de initiële indiening)

* Adviesaanvraagformulier: Document A (Versie 1.1, dd. 11/03/2021, volledig ontv. dd. 21/04/2021)

* Patiënteninformatie- en toestemmingsformulier:

- ICF_experiment_Upper Airways Research biobank collection Versie 1.2 dd. 29/7/2019
- Informed consent_Inflammatoire endotyping in olfactorisch slijmvlies Versie 1.1 dd.

11/3/2021

* Vragenlijsten:

- Questions to doctor dd. 10/12/2018
- Questions to patients dd. 10/12/2018
- Questions to patients_studie specifiek dd. 2/04/2021

* GCP certificaat prof. dr. C. Bachert dd. 08-06-2018)

* CV prof. dr. C. Bachert dd. November 2020

Advies werd gevraagd door: Prof. dr. Claus Bachert

BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD. ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 19/05/2021 INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART VOOR 19/05/2022, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.

Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met HIRUZ CTU (09/332 05 00).

THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE. A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 19/05/2021 IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 19/05/2022, THIS ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.

Before initiating the study, please contact HIRUZ CTU (09/332 05 00).

DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 2/06/2021.

THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 2/06/2021.

* *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*

* *Het Ethisch Comité beklertoon dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*

* *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*

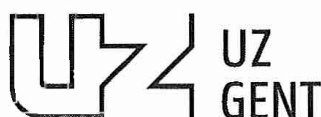
* *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de Nederlandstalige documenten.*

ALGEMENE DIRECTIE
Commissie voor Medische Ethiek

VOORZITTER:
Prof.dr. P. Deron

SECRETARIS
Prof.dr. R. Peleman

INGANG 75
ROUTE 7522



Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanstraat 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

9 REFERÊNCIAS

AlBader, A., C. G. Levine and R. R. Casiano (2017). "Does endoscopic sinus surgery improve olfaction in nasal polyposis?" The Laryngoscope **127**(10): 2203-2204.

Alsharif, S., K. Jonstam, T. van Zele, P. Gevaert, G. Holtappels and C. Bachert (2019). "Endoscopic Sinus Surgery for Type-2 CRS wNP: An Endotype-Based Retrospective Study." The Laryngoscope **129**(6): 1286-1292.

Anselmo-Lima, W. T., E. Tamashiro, F. R. Romano, M. M. Miyake, R. Roithmann, E. M. Kosugi, M. Nakanishi, M. A. Fornazieri, T. F. P. Bezerra, J. F. Mello, M. M. Lessa, R. L. Voegels, O. B. Piltcher, E. Sakano and F. C. P. Valera (2021). "Guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil." Braz J Otorhinolaryngol.

Bachert, C. and C. A. Akdis (2016). "Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol Pract **4**(4): 621-628.

Bachert, C., N. Bhattacharyya, M. Desrosiers and A. H. Khan (2021). "Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." J Asthma Allergy **14**: 127-134.

Bachert, C., J. K. Han, M. Desrosiers, P. W. Hellings, N. Amin, S. E. Lee, J. Mullol, L. S. Greos, J. V. Bosso, T. M. Laidlaw, A. U. Cervin, J. F. Maspero, C. Hopkins, H. Olze, G. W. Canonica, P. Paggiaro, S. H. Cho, W. J. Fokkens, S. Fujieda, M. Zhang, X. Lu, C. Fan, S. Draikiwicz, S. A. Kamat, A. Khan, G. Pirozzi, N. Patel, N. M. H. Graham, M. Ruddy, H. Staudinger, D. Weinreich, N. Stahl, G. D. Yancopoulos and L. P. Mannent (2019). "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 (London, England) **394**(10209): 1638-1650.

Bachert, C., J. K. Han, M. Wagenmann, W. Hosemann, S. E. Lee, V. Backer, J. Mullol, P. Gevaert, L. Klimek, E. Prokopakis, A. Knill, C. Cavaliere, C. Hopkins and P. Hellings (2021). "EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management." J Allergy Clin Immunol **147**(1): 29-36.

Bachert, C., B. Marple, W. Hosemann, C. Cavaliere, W. Wen and N. Zhang (2020). "Endotypes of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: Pathology and Possible Therapeutic Implications." J Allergy Clin Immunol Pract **8**(5): 1514-1519.

Bachert, C., B. Marple, R. J. Schlosser, C. Hopkins, R. P. Schleimer, B. N. Lambrecht, B. M. Bröker, T. Laidlaw and W.-J. Song (2020). "Adult chronic rhinosinusitis." Nature Reviews Disease Primers **6**(1): 86.

Bachert, C., M. Maurer, O. Palomares and W. W. Busse (2021). "What is the contribution of IgE to nasal polyposis?" J Allergy Clin Immunol **147**(6): 1997-2008.

Bachert, C., A. R. Sousa, V. J. Lund, G. K. Scadding, P. Gevaert, S. Nasser, S. R. Durham, M. E. Cornet, H. H. Kariyawasam, J. Gilbert, D. Austin, A. C. Maxwell, R. P. Marshall and W. J. Fokkens (2017). "Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial." J Allergy Clin Immunol **140**(4): 1024-1031.e1014.

Bachert, C., L. Zhang and P. Gevaert (2015). "Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis." J Allergy Clin Immunol **136**(6): 1431-1440.

Bachert, C. and N. Zhang (2012). "Chronic rhinosinusitis and asthma: novel understanding of the role of IgE 'above atopy'." J Intern Med **272**(2): 133-143.

Bachert, C., N. Zhang, C. Cavaliere, W. Weiping, E. Gevaert and O. Krysko (2020). "Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps." J Allergy Clin Immunol **145**(3): 725-739.

Bachert, C., N. Zhang, P. W. Hellings and J. Bousquet (2018). "Endotype-driven care pathways in patients with chronic rhinosinusitis." The Journal of allergy and clinical immunology **141**(5): 1543-1551.

Bachert, C., N. Zhang, T. van Zele and P. Gevaert (2012). "Chronic rhinosinusitis: from one disease to different phenotypes." Pediatr Allergy Immunol **23 Suppl 22**: 2-4.

Bachert, C., S. J. Zinreich, P. W. Hellings, J. Mullol, D. L. Hamilos, P. Gevaert, R. M. Naclerio, N. Amin, V. N. Joish, C. Fan, D. Zhang, H. Staudinger, G. Pirozzi, N. M. H. Graham, A. Khan and L. P. Mannent (2020). "Dupilumab reduces opacification across all sinuses and related symptoms in patients with CRSwNP." Rhinology **58**(1): 10-17.

Bandi, F., S. Gallo, A. Preti, F. Mozzanica, D. Visca, M. Marelli, E. Maddalone, C. Gambarini, A. Vaghi, A. Spanevello and P. Castelnuovo (2020). "Effects of biological therapies on chronic rhinosinusitis in severe asthmatic patients." Acta Otorhinolaryngol Ital **40**(6): 435-443.

C Morse, J., C. Miller and B. Senior (2021). "Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in the Era of Biologics." J Asthma Allergy **14**: 873-882.

Canonica, G. W. and G. Passalacqua (2011). "Disease-modifying effect and economic implications of sublingual immunotherapy." The Journal of allergy and clinical immunology **127**(1): 44-45.

Chen, S., A. Zhou, B. Emmanuel, K. Thomas and H. Guiang (2020). "Systematic literature review of the epidemiology and clinical burden of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis." Curr Med Res Opin **36**(11): 1897-1911.

De Régloix, S., L. Baumont, Q. Lisan, M. Raynal, P. Lepage and Y. Pons (2013). "[Nasal polyposis and olfactory function: results of the surgical treatment]." Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) **134**(3): 145-148.

Delank, K. W. and W. Stoll (1998). "Olfactory function after functional endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis." Rhinology **36**(1): 15-19.

Delemarre, T., B. S. Bochner, H. U. Simon and C. Bachert (2021). "Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis." J Allergy Clin Immunol **148**(2): 327-335.

Delemarre, T., N. De Ruyck, G. Holtappels, C. Bachert and E. Gevaert (2020). "Unravelling the expression of interleukin-9 in chronic rhinosinusitis: A possible role for *Staphylococcus aureus*." Clin Transl Allergy **10**(1): 41.

Delemarre, T., G. Holtappels, N. De Ruyck, N. Zhang, H. Nauwynck, C. Bachert and E. Gevaert (2021). "A substantial neutrophilic inflammation as regular part of severe type 2 chronic rhinosinusitis with nasal polyps." J Allergy Clin Immunol **147**(1): 179-188.e172.

Dilidaer, D., D. H. Wang, L. Shi, H. Zhang, L. Qiao, S. X. Liu, Z. Z. Tao, B. B. Yang, J. Deng and G. Xu (2013). "[A prospective multicenter clinical trial of medical and surgical treatment for chronic rhinosinusitis]." Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi **48**(9): 734-740.

Divekar, R., M. Rank, D. Squillace, H. Kita and D. Lal (2017). "Unsupervised network mapping of commercially available immunoassay yields three distinct chronic rhinosinusitis endotypes." Int Forum Allergy Rhinol **7**(4): 373-379.

Federspil, P. A., R. Wilhelm-Schwenk and J. Constantinidis (2008). "Kinetics of olfactory function following endonasal sinus surgery for nasal polyposis." *Rhinology* **46**(3): 184-187.

Fokkens, W. J., V. J. Lund, C. Hopkins, P. W. Hellings, R. Kern, S. Reitsma, S. Toppila-Salmi, M. Bernal-Sprekelsen, J. Mullol, I. Alobid, W. Terezinha Anselmo-Lima, C. Bachert, F. Baroody, C. von Buchwald, A. Cervin, N. Cohen, J. Constantinidis, L. De Gabory, M. Desrosiers, Z. Diamant, R. G. Douglas, P. H. Gevaert, A. Hafner, R. J. Harvey, G. F. Joos, L. Kalogjera, A. Knill, J. H. Kocks, B. N. Landis, J. Limpens, S. Lebeer, O. Lourenco, C. Meco, P. M. Matricardi, L. O'Mahony, C. M. Philpott, D. Ryan, R. Schlosser, B. Senior, T. L. Smith, T. Teeling, P. V. Tomazic, D. Y. Wang, D. Wang, L. Zhang, A. M. Agius, C. Ahlstrom-Emanuelsson, R. Alabri, S. Albu, S. Alhabash, A. Aleksic, M. Aloulah, M. Al-Qudah, S. Alsaleh, M. A. Baban, T. Baudoin, T. Balvers, P. Battaglia, J. D. Bedoya, A. Beule, K. M. Bofares, I. Braverman, E. Brozek-Madry, B. Richard, C. Callejas, S. Carrie, L. Caulley, D. Chussi, E. de Corso, A. Coste, U. El Hadi, A. Elfarouk, P. H. Eloy, S. Farrokhi, G. Felisati, M. D. Ferrari, R. Fishchuk, W. Grayson, P. M. Goncalves, B. Grdnic, V. Grgic, A. W. Hamizan, J. V. Heinichen, S. Husain, T. I. Ping, J. Ivaska, F. Jakimovska, L. Jovancevic, E. Kakande, R. Kamel, S. Karpischenko, H. H. Kariyawasam, H. Kawauchi, A. Kjeldsen, L. Klimek, A. Krzeski, G. Kopacheva Barsova, S. W. Kim, D. Lal, J. J. Letort, A. Lopatin, A. Mahdjoubi, A. Mesbahi, J. Netkovski, D. Nyenbue Tshipukane, A. Obando-Valverde, M. Okano, M. Onerci, Y. K. Ong, R. Orlandi, N. Otori, K. Ouennoughy, M. Ozkan, A. Peric, J. Plzak, E. Prokopakis, N. Prepageran, A. Psaltis, B. Pugin, M. Raftopoulos, P. Rombaux, H. Riechelmann, S. Sahtout, C. C. Sarafoleanu, K. Searyoh, C. S. Rhee, J. Shi, M. Shkoukani, A. K. Shukuryan, M. Sicak, D. Smyth, K. Sindvongs, T. Soklic Kosak, P. Stjarne, B. Sutikno, S. Steinsvag, P. Tantilipikorn, S. Thanaviratananich, T. Tran, J. Urbancic, A. Valiulius, C. Vasquez de Aparicio, D. Vicheva, P. M. Virkkula, G. Vicente, R. Voegels, M. M. Wagenmann, R. S. Wardani, A. Welge-Lussen, I. Witterick, E. Wright, D. Zabolotniy, B. Zsolt and C. P. Zwetsloot (2020). "European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020." *Rhinology* **58**(Suppl S29): 1-464.

Gevaert, P., T. A. Omachi, J. Corren, J. Mullol, J. Han, S. E. Lee, D. Kaufman, M. Ligueros-Saylan, M. Howard, R. Zhu, R. Owen, K. Wong, L. Islam and C. Bachert (2020). "Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials." *The Journal of allergy and clinical immunology* **146**(3): 595-605.

Grayson, J. W., M. Cavada and R. J. Harvey (2019). "Clinically relevant phenotypes in chronic rhinosinusitis." *J Otolaryngol Head Neck Surg* **48**(1): 23.

Haehner, A., A. M. Mayer, B. N. Landis, I. Pournaras, K. Lill, V. Gudziol and T. Hummel (2009). "High test-retest reliability of the extended version of the "Sniffin' Sticks" test." *Chemical senses* **34**(8): 705-711.

Haxel, B. R. (2019). "Recovery of olfaction after sinus surgery for chronic rhinosinusitis: A review." *The Laryngoscope* **129**(5): 1053-1059.

Hellings, P. W., E. Verhoeven and W. J. Fokkens (2021). "State-of-the-art overview on biological treatment for CRSwNP." Rhinology **59**(2): 151-163.

Hoggard, M., S. Waldvogel-Thurlow, M. Zoing, K. Chang, F. J. Radcliff, B. Wagner Mackenzie, K. Biswas, R. G. Douglas and M. W. Taylor (2018). "Inflammatory Endotypes and Microbial Associations in Chronic Rhinosinusitis." Front Immunol **9**: 2065.

Hosemann, W., M. E. Wigand, U. Göde, F. Länger and I. Dunker (1991). "Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations." European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery **248**(7): 390-394.

Huang, Y., N. Zhang, Z. Xu, L. Zhang and C. Bachert (2021). "The Development of the Mucosal Concept in Chronic Rhinosinusitis and Its Clinical Implications." J Allergy Clin Immunol Pract.

Hummel, T., G. Kobal, H. Gudziol and A. Mackay-Sim (2007). "Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery **264**(3): 237-243.

Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli and G. Kobal (1997). "'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold." Chemical senses **22**(1): 39-52.

Jafek, B. W. (1983). "Ultrastructure of human nasal mucosa." Laryngoscope **93**(12): 1576-1599.

Jafek, B. W., B. Murrow, R. Michaels, D. Restrepo and M. Linschoten (2002). "Biopsies of human olfactory epithelium." Chem Senses **27**(7): 623-628.

Jankowski, R. and C. Bodino (2003). "Evolution of symptoms associated to nasal polyposis following oral steroid treatment and nasalization of the ethmoid--radical ethmoidectomy is functional surgery for NPS." Rhinology **41**(4): 211-219.

Jankowski, R. and C. Bodino (2003). "Olfaction in patients with nasal polyposis: effects of systemic steroids and radical ethmoidectomy with middle turbinate resection (nasalization)." Rhinology **41**(4): 220-230.

Jankowski, R., D. Pigret, F. Decroocq, A. Blum and P. Gillet (2006). "Comparison of radical (nasalisation) and functional ethmoidectomy in patients with severe sinonasal polyposis. A retrospective study." Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) **127**(3): 131-140.

Jankowski, R., C. Rumeau, P. Gallet and D. T. Nguyen (2018). "Nasal polyposis (or chronic olfactory rhinitis)." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **135**(3): 191-196.

Jankowski, R., C. Rumeau, D. T. Nguyen and P. Gallet (2018). "Updating nasalisation: From concept to technique and results." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **135**(5): 327-334.

Khan, A., G. Vandeplass, T. M. T. Huynh, V. N. Joish, L. Mannent, P. Tomassen, T. Van Zele, L. O. Cardell, J. Arebro, H. Olze, U. Foerster-Ruhrmann, M. L. Kowalski, A. Olszewska-Ziaber, G. Holtappels, N. De Ruyck, C. van Drunen, J. Mullol, P. W. Hellings, V. Hox, E. Toskala, G. Scadding, V. J. Lund, W. J. Fokkens and C. Bachert (2019). "The Global Allergy and Asthma European Network (GALEN rhinosinusitis cohort: a large European cross-sectional study of chronic rhinosinusitis patients with and without nasal polyps." Rhinology **57**(1): 32-42.

Klimek, L., B. Moll, R. G. Amedee and W. J. Mann (1997). "Olfactory function after microscopic endonasal surgery in patients with nasal polyps." American journal of rhinology **11**(4): 251-255.

Kobal, G., T. Hummel, B. Sekinger, S. Barz, S. Roscher and S. Wolf (1996). "'Sniffin' sticks": screening of olfactory performance." Rhinology **34**(4): 222-226.

Kohli, P., A. N. Naik, E. E. Harruff, S. A. Nguyen, R. J. Schlosser and Z. M. Soler (2017). "The prevalence of olfactory dysfunction in chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **127**(2): 309-320.

Lane, A. P., G. Gomez, T. Dankulich, H. Wang, W. E. Bolger and N. E. Rawson (2002). "The superior turbinate as a source of functional human olfactory receptor neurons." Laryngoscope **112**(7 Pt 1): 1183-1189.

Lipworth, B. J. and R. Chan (2021). "The Choice of Biologics in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." J Allergy Clin Immunol Pract **9**(12): 4235-4238.

Lovell, M. A., B. W. Jafek, D. T. Moran and J. C. Rowley (1982). "Biopsy of human olfactory mucosa. An instrument and a technique." Arch Otolaryngol **108**(4): 247-249.

Luong, A. and B. F. Marple (2006). "Sinus surgery: indications and techniques." Clin Rev Allergy Immunol **30**(3): 217-222.

López-Chacón, M., J. Mullol and L. Pujols (2015). "Clinical and biological markers of difficult-to-treat severe chronic rhinosinusitis." Curr Allergy Asthma Rep **15**(5): 19.

Malvezzi, L., F. Pirola, A. De Virgilio and E. Heffler (2020). "Long-lasting clinical, radiological and immunological remission of severe nasal polyposis by means of 'reboot' surgery." BMJ Case Rep **13**(4).

Marie Therese Homsí , M. M. G. (2021). StatPearls. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, StatPearls Publishing.

Mullol, J., C. Bachert, N. Amin, M. Desrosiers, P. W. Hellings, J. K. Han, R. Jankowski, J. Vodicka, P. Gevaert, N. Daizadeh, A. H. Khan, S. Kamat, N. Patel, N. M. H. Graham, M. Ruddy, H. Staudinger and L. P. Mannent (2021). "Olfactory Outcomes with Dupilumab in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps." J Allergy Clin Immunol Pract.

Nakashima, T., C. P. Kimmelman and J. B. Snow (1984). "Structure of human fetal and adult olfactory neuroepithelium." Arch Otolaryngol **110**(10): 641-646.

Nguyen, D. T., P. L. Nguyen-Thi and R. Jankowski (2012). "How does measured olfactory function correlate with self-ratings of the sense of smell in patients with nasal polyposis?" The Laryngoscope **122**(5): 947-952.

Olsson, P. and P. Stjärne (2010). "Endoscopic sinus surgery improves olfaction in nasal polyposis, a multi-center study." Rhinology **48**(2): 150-155.

Passali, G. C., D. Passali, C. Cingi and G. Ciprandi (2022). "Smell impairment in patients with chronic rhinosinusitis: a real-life study." Eur Arch Otorhinolaryngol **279**(2): 773-777.

Pilan, R. R., F. R. Pinna, T. F. Bezerra, R. L. Mori, F. G. Padua, R. F. Bento, C. Perez-Novo, C. Bachert and R. L. Voegels (2012). "Prevalence of chronic rhinosinusitis in Sao Paulo." Rhinology **50**(2): 129-138.

Pinna, F. e. R., B. Ctenas, R. Weber, P. H. Saldiva and R. L. Voegels (2013). "Olfactory neuroepithelium in the superior and middle turbinates: which is the optimal biopsy site?" Int Arch Otorhinolaryngol **17**(2): 131-138.

Ruan, J. W., J. F. Zhao, X. L. Li, B. Liao, L. Pan, K. Z. Zhu, Q. M. Feng, J. X. Liu, Z. E. Yu, J. Song, H. Wang and Z. Liu (2021). "Characterizing the Neutrophilic Inflammation in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps." Front Cell Dev Biol **9**: 793073.

Rudman Spergel, A. K., M. Minnicozzi, L. M. Wheatley and A. Togias (2018). "Is Allergen Immunotherapy in Children Disease Modifying? A Review of the Evidence." Curr Allergy Asthma Rep **18**(9): 47.

Rudmik, L., Z. M. Soler, J. C. Mace, R. J. Schlosser and T. L. Smith (2015). "Economic evaluation of endoscopic sinus surgery versus continued medical therapy for refractory chronic rhinosinusitis." Laryngoscope **125**(1): 25-32.

Rumeau, C., D. T. Nguyen and R. Jankowski (2016). "How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test(®)." Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis **133**(3): 203-206.

Scangas, G. A., A. K. Remenschneider, B. M. Su, M. G. Shrimel and R. Metson (2017). "Cost utility analysis of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis." Laryngoscope **127**(1): 29-37.

Scangas, G. A., A. W. Wu, J. Y. Ting, R. Metson, E. Walgama, M. G. Shrimel and T. S. Higgins (2021). "Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps." Laryngoscope **131**(1): E26-E33.

Sorokowska, A., E. Albrecht, A. Haehner and T. Hummel (2015). "Extended version of the "Sniffin' Sticks" identification test: test-retest reliability and validity." Journal of neuroscience methods **243**: 111-114.

Stammberger, H. (1999). "Surgical treatment of nasal polyps: past, present, and future." Allergy **54 Suppl 53**: 7-11.

Tao, X., F. Chen, Y. Sun, S. Wu, H. Hong, J. Shi and R. Xu (2018). "Prediction models for postoperative uncontrolled chronic rhinosinusitis in daily practice." Laryngoscope **128**(12): 2673-2680.

Tomassen, P., G. Vandeplas, T. Van Zele, L. O. Cardell, J. Arebro, H. Olze, U. Förster-Ruhrmann, M. L. Kowalski, A. Olszewska-Ziaber, G. Holtappels, N. De Ruyck, X. Wang, C. Van Drunen, J. Mullol, P. Hellings, V. Hox, E. Toskala, G. Scadding, V. Lund, L. Zhang, W. Fokkens and C. Bachert (2016). "Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers." The Journal of allergy and clinical immunology **137**(5): 1449-1456.e1444.

Wallace, D. V. (2021). "Treatment options for chronic rhinosinusitis with nasal polyps." Allergy Asthma Proc **42**(6): 450-460.

Xu, X., Y. K. Ong and Y. Wang (2020). "Novel findings in immunopathophysiology of chronic rhinosinusitis and their role in a model of precision medicine." Allergy **75**(4): 769-780.

Xu, Z., Y. Huang, T. Delemarre, C. Cavaliere, N. Zhang and C. Bachert (2021). "Advances in Chronic Rhinosinusitis 2020/2021." J Allergy Clin Immunol.

Yang, L., Y. X. Wei, Y. Y. Ren, D. Yu, Y. X. Sun and B. B. Yang (2013). "[Clinical application of Sniffin' Sticks olfactory psychophysical measurements]." Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery **48**(9): 741-745.

Yonekura, S., M. Gotoh, S. Kaneko, Y. Maekawa, K. Okubo and Y. Okamoto (2021). "Disease-Modifying Effect of Japanese Cedar Pollen Sublingual Immunotherapy Tablets." J Allergy Clin Immunol Pract **9**(11): 4103-4116.e4114.