

# Será a eosinofilia sanguínea um bom preditor de gravidade na RSC?

## Is blood eosinophilia a good predictor of severity for CRS?

José Ferreira Penêda • Bruno Félix Domingues • Isabel Gomes Pinto • Joana Vilela Silva • Nuno Barros Lima • Artur Condé

### RESUMO

**Introdução:** A rinossinusite crónica (RSC) é um diagnóstico crescente na população ocidental. A cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) é realizada nas formas de doença não controladas com terapêutica médica. Apesar da alta frequência desta patologia e cirurgia, estudos sobre o controlo pós-operatório da doença são raros e escasseiam modelos preditivos baseados em dados clínicos. O interesse sobre o papel da eosinofilia sanguínea e tecidual como marcador de severidade da doença foi demonstrado recentemente em diferentes populações.

**Objetivos:** os autores investigaram a correlação entre a eosinofilia, achados imagiológicos pré-operatórios e o controlo pós-operatório da RSC

**Materiais e métodos:** foi realizada uma análise retrospectiva com doentes submetidos a CENS no período compreendido entre 1 de janeiro de 2015 e 31 de outubro de 2017 com o diagnóstico de RSC com (RSCcPN) ou sem Polipose Nasal (RSCsPN). Foram excluídos doentes submetidos a CENS por outras patologias.

**Resultados:** 104 doentes foram considerados elegíveis para este estudo, 78 com RSCcPN e 28 com RSCsPN. Os autores encontraram diferenças entre as duas formas de RSC relativamente ao score de Lund-Mackay (sLM) pré-operatório e à eosinofilia tecidual. A relação entre sLM elevado, eosinofilia tecidual e pior controlo pós-operatório apenas se poderá aplicar na RSCcPN. A eosinofilia sanguínea não se relacionou com severidade imagiológica pré-operatória ou com o controlo pós-operatório em nenhuma das formas de RSC. Na análise multivariada realizada, o género, rinite alérgica, controlo precoce, eosinofilia tecidual e o sLM pré-operatório revelaram-se preditores de controlo pós-operatório tardio na RSC.

#### José Ferreira Penêda

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Bruno Félix Domingues

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Isabel Gomes Pinto

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Joana Vilela Silva

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Nuno Barros Lima

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Artur Condé

Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal

#### Correspondência:

José Ferreira Penêda  
jfpeneda@gmail.com

Artigo recebido a 14 de Outubro de 2019. Aceite para publicação a 8 de Maio de 2020.

**Conclusão:** A eosinofilia sanguínea não é um bom marcador isolado de gravidade na RSC. Este estudo descreve diferenças no sLM pré-operatório e na eosinofilia tecidual entre as duas formas de RSC. A tendência atual em reclassificar a RSC de acordo com o seu padrão inflamatório poderá ajudar a enquadrar os resultados obtidos neste estudo. O género feminino, diagnóstico de rinite alérgica, controlo pós-operatório precoce parcial, sLM elevado e eosinofilia tecidual revelaram-se preditores negativos de controlo pós-operatório tardio na RSC.

**Palavras chave:** Rinossinusite; Polipose nasal; eosinofilia; alergia

### ABSTRACT

**Introduction:** Chronic rhinosinusitis (CRS) is a growing diagnosis in the western population. Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) is performed in patients with uncontrolled disease after maximal medical therapy. Despite the frequency of this pathology and surgery, studies on postoperative control of the disease are rare and predictive models based on clinical data are scarce. Interest in the role of blood and tissue eosinophilia as a marker of disease severity has recently been demonstrated in different populations.

**Objectives:** the authors investigated the correlation between eosinophilia, preoperative imaging findings and postoperative CRS control

**Materials and methods:** a retrospective analysis was carried out with patients diagnosed with CRS with (CRSwP) or without polyps (CRSsP) submitted to FESS between January 1st 2015 and October 31st 2017. Patients undergoing FESS due to other conditions were excluded.

**Results:** 104 patients were included, 78 with CRSwP and 28 with CRSsP. The Lund-Mackay score and tissue eosinophilia were different between CRSwP and CRSsP. A relationship among Lund-Mackay score, tissue eosinophilia and postoperative control were only found in CRSwP. Blood eosinophilia was not related to preoperative imaging severity or postoperative control in any form of CRS. Multivariate analysis proved gender, allergic rhinitis, early control, tissue eosinophilia and Lund-Mackay score as predictive factors for postoperative control in CRS.

**Conclusion:** Blood eosinophilia is not a reliable marker of severity in CRS. There are important differences between CRSwP and CRSsP regarding Lund-Mackay score and tissue eosinophilia. The current trend towards reclassifying CRS according to its inflammatory pattern may help to frame the results obtained in this study. Female gender, allergic rhinitis, early postoperative partially uncontrolled disease, higher pre-operative Lund-Mackay score and tissue eosinophilia showed to be negative predictors of late postoperative control.

**Keywords:** Rhinosinusitis, nasal polyposis, eosinophilia, allergy

## INTRODUÇÃO

A rinossinusite crónica (RSC) é uma doença muito frequente, com uma incidência que varia entre 2% e 15,5% dependendo da série consultada<sup>1</sup>. No maior estudo realizado em europeus foi apontada um incidência de 10,9%<sup>2</sup>. É consensual que aos doentes que não melhoram com terapêutica médica máxima deve ser oferecida cirurgia<sup>1</sup>. Esta, apesar de frequentemente realizada, tem uma taxa de recorrência pós-operatória muito elevada (30-50%)<sup>3</sup>. Do ponto de vista dos autores, é necessário encontrar modelos preditores de gravidade e evolução da doença de forma a selecionar os melhores candidatos cirúrgicos e adaptar as expectativas destes ao resultado da cirurgia.

Estes modelos são, no entanto, raros. Tao et al<sup>3</sup> desenvolveram em 2018 um modelo preditor de não controlo pós-operatório da RSC. Este baseia-se na eosinofilia sanguínea, eosinofilia tecidual e no score de Lund-Mackay (sLM)<sup>4</sup> da Tomografia Computorizada (TC) pré-operatória. Com isto, os autores criaram dois tipos de score (clínico e patológico) e relacionaram de forma estatisticamente significativa os resultados obtidos com o controlo pós-operatório da doença.

Os autores deste artigo decidiram estudar a associação entre a eosinofilia, os achados imagiológicos pré-operatórios e o controlo da RSC numa população portuguesa, bem como testar a aplicação do modelo preditivo desenvolvido por Tao et al. (2018)<sup>3</sup>.

## MATERIAL & MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente todos os doentes submetidos a CENS no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2015 e 31 de Outubro de 2017. Foram incluídos no estudo os doentes submetidos a cirurgia por RSC com ou sem pólipos. Foram excluídos processos com informação insuficiente ou ambígua; cirurgias de revisão; Rinossinusite (RS) Aguda Recorrente; RS fúngica; doentes com discinesia ciliar primária/fibrose quística; doentes com neoplasias benignas/malignas do nariz, seios perinasais ou hipofise; encerramentos de fistulas de LCR; encerramento de fistula oro-antrais; mucocelos e cirurgias para controlo de epistaxis.

Foram registadas as seguintes variáveis:

- dados demográficos: idade, género, hábitos tabágicos, comorbilidades (exemplo: rinite, asma)
- tipo de doença: RSC com (RSCcPN) ou sem pólipos (RSCsPN);
- tipo de cirurgia: CENS limitada (antrostomia e etmoidectomia anterior) ou CENS extensa (com etmoidectomia posterior, esfenoidotomia e/ou sinusotomia frontal, uni/bilateral, com/sem septoplastia. A abordagem cirúrgica foi modelada pela sintomatologia do doente, achados na TC dos seios perinasais (SPN) pré-operatória e achados cirúrgicos
- sintomatologia: obstrução nasal, rinorreia anterior/posterior, cefaleia/sensação de peso sinusal, hipo/anósmia)
- características da TC SPN pré-operatória: sLM, score etmoido-maxilar (score E/M), ocupação do complexo osteo-infundibular (COI), ocupação da fenda olfativa (FO), hipertrofia

dos cornetos inferiores);

- controlo da doença: considerou-se doença “controlada” quando o doente não reportava sintomas e não apresentava alterações mucosas; “parcialmente controlada” quando reportava um sintoma ou se identificavam alterações mucosas; “não controlada” quando era reportados pelo menos dois sintomas ou um sintoma e alterações mucosas (baseado na classificação de controlo proposta por Tao et al (2018)<sup>3</sup>; avaliou-se o controlo precoce (< 12 meses) e controlo tardio (> 12 meses);
- tempo de follow-up;
- eosinofilia sanguínea pré-operatória e tecidual na peça operatória (classificação qualitativa da eosinofilia: ausentes; presentes, mas não predominantes; predominantes).

A análise estatística foi realizada com recurso ao software IBM SPSS Statistics 25®. O teste qui-quadrado foi utilizado para estudar a associação de variáveis categóricas; na análise de variáveis contínuas, utilizou-se o coeficiente de correlação de Spearman para estudar a relação entre duas variáveis, o teste-t para estudar diferenças de médias entre dois grupos e o teste ANOVA para grupos múltiplos. O teste de Mann-Whitney U foi utilizado quando as variáveis não cumpriam critérios de normalidade. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para variáveis não paramétricas. Foi realizada uma regressão logística para análise multivariada. Considerou-se um valor de  $p < 0,05$  para identificar significância estatística.

## RESULTADOS

Os autores incluíram 104 doentes (104 cirurgias) neste estudo. A caracterização da amostra está representada na tabela 1.

Os autores apresentam uma população portuguesa adulta diversa, com representação de ambos os géneros e de todas as faixas etárias. Houve uma tendência para realizar cirurgia mais extensa nos casos de RSCcPN (54%) do que nos casos de RSCsPN (43%), embora sem significância estatística ( $p = 0,316$ , teste qui-quadrado). As taxas de rinite alérgica (35%) e asma (24,3%) são relativamente superiores às referidas na literatura<sup>1-3</sup>. Registou-se um grande número de omissos em ambas as variáveis (aproximadamente 40%). Não se encontraram diferenças entre as duas formas de RSC relativamente à percentagem de doentes com rinite (44% na RSCsPN vs 33% na RSCcPN,  $p = 0,408$ , teste qui-quadrado) ou asma (22% na RSCsPN vs 26% na RSCcPN,  $p = 0,748$ , teste qui-quadrado). Os autores avaliaram a influência de cada variável no controlo pós-operatório tardio (tabela 2).

A análise univariada identificou as variáveis potencialmente modificadoras do controlo pós-operatório tardio: género, rinite alérgica e controlo pós-operatório precoce. Relativamente ao género, constatou-se a existência de um maior rácio de doentes do sexo masculino com doença controlada (72%) em comparação com género feminino (53%) –  $p = 0,030$ , teste qui-quadrado. Nos doentes com rinite alérgica, a percentagem de doentes controlados (48%) foi menor do que nos doentes sem doença (75%) –  $p = 0,012$ , teste qui-quadrado.

TABELA 1

| Variáveis         |                 | Variáveis         |                           |                 |            |
|-------------------|-----------------|-------------------|---------------------------|-----------------|------------|
| Género            |                 | H (63,5%)         | Score Lund-Mackay (média) | 10,83           |            |
| Idade             |                 | x=49 (17-76 anos) | Score E/M >1              | 81,1%           |            |
| Tipo de doença    | RSCcPN          | 76 doentes        | Preenchimento do COI      | Unilateral      | 27,4%      |
|                   | RSCsPN          | 28 doentes        |                           | Bilateral       | 61,1%      |
| Cirurgia          | CENS limitada   | 51%               | Preenchimento da FO       | Livres          | 11,6%      |
|                   | CENS extensa    | 49%               |                           | Unilateral      | 5,3%       |
|                   | Bilateral       | 86,5%             |                           | Bilateral       | 15,8%      |
|                   | Septoplastia    | 73%               |                           | Livres          | 78,9%      |
| Sintomas          | Obstrução nasal | 93,8%             | Hipertrofia dos CI        | Unilateral      | 27,7%      |
|                   | Rinorreia       | 66,7%             |                           | Bilateral       | 47,9%      |
|                   | Hipo/anósmia    | 64,0%             |                           | Sem hipertrofia | 24,5%      |
|                   | Cefaleia        | 59,2%             | Eosinofilia sanguínea     | % média         | 5,43%      |
| Rinite alérgica   |                 | 35,1%             |                           | rácio (média)   | 0,36       |
| Asma              |                 | 24,2%             | Eosinofilia tecidual      | Ausentes        | 43%        |
| Hábitos tabágicos |                 | 47,6%             |                           | Presentes       | 23,3%      |
| Controlo          | Precoce         | 76,2%             |                           | Predominantes   | 33,7%      |
|                   | Tardio          | 64,4%             | Tempo follow-up (mediana) |                 | 25,5 meses |

Legenda: CENS: cirurgia endoscópica nasossinusal; E/M: etmoido/maxilar; COI: complexo osteo-infundibular; FO: fenda olfativa; CI: cornetos inferiores

TABELA 2

Análise uni e multivariada do controlo pós-operatório tardio

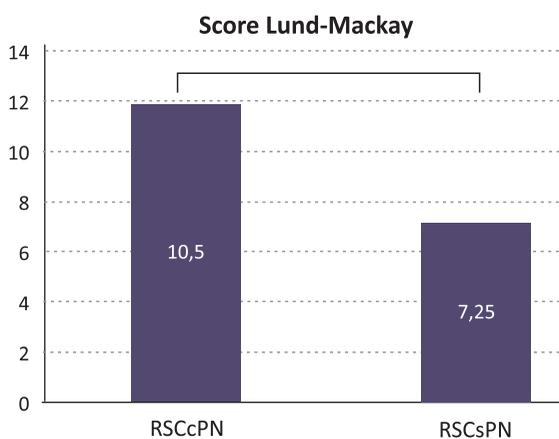
| Variáveis              |        | Análise univariada | Análise multivariada |
|------------------------|--------|--------------------|----------------------|
| Idade                  |        | 0,277              |                      |
| Género                 |        | 0,03               | <0,001               |
| Tipo de RSC            |        | 0,278              |                      |
| Rinite alérgica        |        | 0,04               | <0,001               |
| Asma                   |        | 0,278              |                      |
| Tabagismo              |        | 0,861              |                      |
| Controlo a curto prazo |        | 0,01               | 0,005                |
| Score Lund-Mackay      | RSC    | 0,34               | 0,006                |
|                        | RSCcPN | 0,058              |                      |
|                        | RSCsPN | 0,889              |                      |
| Score E/M              |        | 0,558              | 0,086                |
| Ocupação da FO         |        | 0,528              |                      |
| Ocupação do COI        |        | 0,213              |                      |
| Hipertrofia dos CI     |        | 0,923              |                      |
| Eosinofilia sanguínea  | RSC    | 0,782              |                      |
|                        | RSCcPN | 0,785              |                      |
|                        | RSCsPN | 0,855              |                      |
| Eosinofilia tecidual   | RSC    | 0,075              | <0,001               |
|                        | RSCcPN | 0,021              |                      |
|                        | RSCsPN | 0,651              |                      |

Legenda: RSC: Rinossinusite crónica; RSCcPN: RSC com polipose nasal; RSCsPN: RSC sem polipose nasal; Score E/M: score etmoido-maxilar; FO: Fenda olfativa; COI: complexo osteo-infundibular; CI: cornetos inferiores

O controlo pré-operatório precoce revelou-se um bom preditor de controlo tardio ( $p = 0,010$ , teste de qui-quadrado). No grupo de doentes inicialmente parcialmente controlados (cerca de 25% do total), 18% progrediu para o não controlo da doença, enquanto que no grupo inicialmente controlado (75%), esta progressão ocorreu em apenas 3%. Por outro lado, a grande maioria dos doentes inicialmente controlados manteve-se assintomático 72%, enquanto que no grupo de controlo precoce “parcial” apenas 41% evoluiu favoravelmente. À semelhança do encontrado noutros estudos<sup>5</sup>, os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas no SLM pré-operatório nas diferentes patologias (ver gráfico 1).

### GRÁFICO 1

Diferenças no SLM médio nas duas formas de RSC



**Legenda:** Diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ , teste t de amostras independentes). NOTA: nos doentes com RSCsPN, o SLM máximo foi de 16 pontos.

Diferenças semelhantes foram encontradas relativamente ao score E/M (87% vs 63%,  $p = 0,03$ , teste de qui-quadrado), opacificação bilateral do COI (70% vs 33%,  $p = 0,02$ , teste de qui-quadrado) e ocupação bilateral da FO (21% vs 0%,  $p < 0,001$ , teste de qui-quadrado).

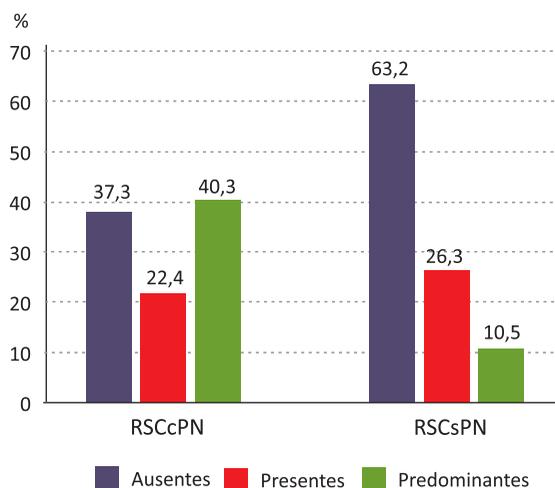
Na tentativa de demonstrar que o SLM é um bom marcador de severidade da doença e da carga inflamatória, os autores tentaram associar este score à eosinofilia sanguínea (assumindo que este seria um bom marcador inflamatório individual) mas a correlação encontrada não demonstrou significado estatístico ( $p = 0,035$ ,  $r$  de Spearman = 0,218), mesmo após análise por subgrupos de doença: na RSCcPN esta correlação manteve-se fraca ( $p = 0,025$ ,  $r = 0,267$ ), sendo inexistente na RSCsPN ( $p = 0,872$ ).

Relativamente à eosinofilia tecidual, a presença de eosinófilos na peça operatória associou-se a um SLM superior no TC pré-operatório ( $p < 0,001$ , teste ANOVA). Esta associação manteve-se independentemente da subpopulação utilizada: RSCcPN ( $p = 0,010$ , teste ANOVA) e RSCsPN ( $p = 0,001$ , teste ANOVA). Na tentativa de associar a severidade da doença com o controlo pós-operatório, os autores tentaram relacionar o SLM com o controlo pós-operatório. Não se verificou associação

entre SLM pré-operatório e o controlo pós-operatório precoce ( $p = 0,593$ , teste ANOVA) ou tardio ( $p = 0,340$ , teste ANOVA). No entanto, na análise do subgrupo com RSCcPN, os autores encontraram uma associação não estatisticamente significativa entre o SLM e o controlo pós-operatório tardio ( $p = 0,058$ , teste t de amostras independentes entre grupos “não controlado” e “controlado”). Esta associação não se verificou quando se avaliou o score etmoido-maxilar, ocupação da COI ou da FO. Não se encontraram diferenças entre a eosinofilia sanguínea nas duas formas de RSC ( $p = 0,376$ , teste t de amostras independentes). Verificaram-se, no entanto, diferenças entre a eosinofilia tecidual nas duas formas de RSC (ver gráfico 2) em 40,3% dos doentes com RSCcPN os eosinófilos eram a população celular predominante na peça cirúrgica, sendo que apenas o eram em cerca de 10,5% dos doentes com RSCsPN – neste grupo, a grande maioria dos doentes (63,2%) apresentava um infiltrado inflamatório multicelular sem evidência de eosinófilos.

### GRÁFICO 2

Eosinofilia tecidual em função do tipo de RSC



**Legenda:** Rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN); Rinossinusite crónica sem polipose nasal (RSCsPN).

O teste de Mann-Whitney U confirmou uma diferença estatisticamente significativa na eosinofilia tecidual entre as duas formas de RSC ( $p = 0,015$ ).

Verificou-se também uma associação estatisticamente significativa entre a eosinofilia sanguínea e a tecidual ( $p = 0,008$ , teste ANOVA). No entanto, na análise por subgrupos, na RSCcPN apenas se encontraram diferenças nos valores médios de eosinofilia sanguínea entre os grupos extremos: “sem eosinofilia tecidual” e “eosinofilia predominante” ( $p = 0,007$ , análise post-hoc com teste de Bonferroni). Na RSCsPN, não houve associação entre a eosinofilia sanguínea e tecidual ( $p = 0,657$ , teste ANOVA).

Na análise entre a eosinofilia e o controlo pós-operatório, não se identificou associação entre nenhum dos tipos de eosinofilia com o controlo a curto prazo, mesmo após realizada a análise

por subpopulações (RSCcPN e RSCsPN). Na análise do controlo a longo prazo, não se encontrou associação com a eosinofilia sanguínea, independentemente da subpopulação utilizada (RSC, RSCcPN e RSCsPN:  $p=0,782$ ,  $p=0,785$ ,  $p=0,855$ , no teste de ANOVA, respetivamente). Encontrou-se, contudo, uma associação positiva entre a eosinofilia tecidual e o controlo a longo prazo, mas apenas na RSCcPN ( $p=0,021$ , teste Kruskal-Wallis).

Na análise multivariada (tabela 2), os autores elaboraram um modelo preditor do controlo pós-operatório com base nas três variáveis com significância estatística: género, rinite alérgica e controlo pré-operatório. O modelo obtido revelou-se estatisticamente significativo ( $p<0,001$ ) mas com coeficiente de determinação baixo ( $r^2$  Cox & Snell = 0,283). A adição das variáveis “sLM”, “score E/M” e “eosinofilia tecidual”, reforçaram o coeficiente de determinação do modelo ( $r^2$  Cox & Snell = 0,783) sem lhe retirar significância estatística ( $p<0,001$ ). A inclusão da eosinofilia sanguínea retirou significância estatística ao modelo.

Os autores tentaram aplicar os scores preditivos descritos por Tao et al. (2018)<sup>3</sup> à população em estudo. Destes, o score patológico pressupõe a contagem do número de eosinófilos por grande campo de ampliação, em 10 campos diferentes, por dois investigadores, de forma randomizada e duplamente cega<sup>3</sup>. Após discussão com a equipa de Anatomia Patológica da nossa unidade, concordou-se que esta abordagem não se coaduna com a prática clínica dada a sua morosidade e ausência de padronização. Como tal, este score não pode ser aplicado neste estudo.

Relativamente ao segundo score proposto, trata-se de um modelo clínico dependente da eosinofilia sanguínea e dos achados na TC pré-operatória. Os autores aplicaram esse modelo à população em estudo, obtendo os seguintes resultados (tabela 3).

**TABELA 3**

Eosinofilia tecidual em função do tipo de RSC

| Score Tao | RSCcPN | RSCsPN | Total |
|-----------|--------|--------|-------|
| Ligeiro   | 29     | 17     | 46    |
| Moderado  | 29     | 10     | 39    |
| Elevado   | 18     | 1      | 19    |
| Total     | 76     | 28     | 104   |

Encontrou-se uma diferença estatisticamente significativa no score Tao entre as duas formas de RSC ( $p=0,031$ , teste ANOVA), embora a análise post-hoc tenha demonstrado que esta diferença se verificou apenas entre os dois grupos extremos: “ligeiro” e “elevado” ( $p=0,026$ , teste de Bonferroni). Não se verificaram diferenças no controlo pós-operatório precoce ou tardio entre os grupos definidos pelo score de Tao. Os autores repetiram esta análise reconfigurando os valores de cut-off propostos por Tao, substituindo-os pelos valores da mediana da eosinofilia sanguínea da nossa população. Neste modelo adaptado, os resultados repetiram-se, não se encontrando diferenças entre os grupos ( $p=0,492$ , teste ANOVA).

## DISCUSSÃO

A população estudada neste estudo é representativa de ambos os géneros, incluindo doentes adultos de todas as faixas etárias. Os resultados obtidos relativamente à sintomatologia reportada são sobreponíveis aos reportados na literatura. Os autores reportam taxas de rinite e asma ligeiramente superiores ao descrito na literatura; tal pode justificar-se pelo elevado número de omissos em ambas as variáveis podendo assim representar um viés de seleção.

Tendo em consideração os resultados encontrados neste estudo, os autores assumem que o sLM é um marcador de doença mais importante nas formas polipoide (onde por norma é superior). Na RSCsPN não estima tão eficazmente a severidade da doença. A associação entre o sLM e o controlo pós-operatório apenas se verificou na RSCcPN, e mesmo neste grupo sem atingir significância estatística. Assim, este estudo não corrobora a utilização do sLM como preditor isolado de controlo pós-operatório da doença na RSC.

À luz da visão etiopatogénica clássica da RSC, que considera que a RSCcPN é uma doença com resposta inflamatória predominantemente do tipo Th2, mediada por eosinófilos, e a RSCsPN mediada por células Th1, e portanto sem domínio eosinofílico<sup>1,6,7</sup>, os autores esperavam encontrar diferenças entre os valores de eosinofilia sanguínea e tecidual entre as duas formas de doença.

No entanto não se encontraram diferenças nos valores médios de eosinofilia sanguínea entre as duas formas de RSC. Mais, a associação com sLM na TC pré-operatória apenas se verificou na RSCcPN, e mesmo neste grupo a associação foi fraca e não estatisticamente significativa ( $p=0,082$ ,  $r=0,21$ ). O valor de eosinofilia sanguínea não se revelou preditor de controlo pós-operatório precoce ou tardio, em nenhuma das duas formas de RSC. A associação expectável com os valores de eosinofilia tecidual, apenas se demonstrou nos doentes com RSCcPN.

Os achados deste estudo não corroboram o papel da eosinofilia sanguínea como marcador de severidade na RSC. Além disto, os valores de eosinofilia sanguínea não permitiram distinguir as duas formas de RSC, apesar das diferenças assumidas no padrão de resposta inflamatória (Th1/Th2) nas duas formas de doença. Mais, nos doentes com RSCsPN, a eosinofilia sanguínea não se relacionou com o marcador imagiológico de doença local (sLM no TC SPN pré-operatório) nem com o controlo pós-operatório; por tudo isto, os autores não recomendam a utilização do valor de eosinofilia sanguínea como fator preditor isolado de severidade na RSC.

Relativamente à eosinofilia tecidual, este estudo demonstra que esta é claramente superior na população com doença polipoide em relação à não polipoide (ver gráfico 2), como esperado tendo em conta o domínio de resposta Th2 nesta população. Além disto, a eosinofilia tecidual relacionou-se com o sLM pré-operatório independentemente do tipo de RSC analisado. Esta facto constitui um elo importante entre a carga inflamatória “imagiológica”, sugerida pelo sLM, e a carga inflamatória “histológica”, inferida a partir da eosinofilia tecidual. Por último, este estudo demonstrou também uma associação entre a eosinofilia tecidual e o controlo pós-

operatório a longo prazo, embora apenas na RSCcPN, o que suporta a ideia de uma maior importância da eosinofilia nesta população.

Os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas no controlo pós-operatório entre doentes do sexo masculino e feminino, com piores resultados no segundo grupo. Tal está de acordo com o reportado por outros estudos<sup>8-10</sup>; não existem dados concretos que expliquem esta disparidade de género embora alguns autores sugiram que as mulheres podem ter uma perceção aumentada da sintomatologia nasossinusal ou mesmo formas mais graves de doença<sup>9</sup>.

O diagnóstico prévio de rinite alérgica relacionou-se também com o controlo pós-operatório, achado expectável dada a sobreposição sintomática entre as duas doenças.

Encontrou-se também uma associação entre o controlo pós-operatório precoce e tardio. As conclusões desta associação são sempre limitadas pelo tempo de seguimento, embora se verifique que a probabilidade de um doente com sintomas pós-operatórios precoces ligeiros (controlo parcial) progredir favoravelmente para o controlo de doença é bastante superior (41%) à probabilidade piorar o seu estado clínico (18%). Já a percentagem de doentes inicialmente controlados que progrediu para o não controlo da doença foi excepcionalmente baixa. O modelo multivariado obtido para estimar o controlo pós-operatório incluiu as 3 variáveis inicialmente associadas, de forma estatisticamente significativa, ao controlo pós-operatório. A inclusão do sLM, score E/M e eosinofilia tecidual, isoladamente não associadas ao controlo pós-operatório na análise univariada, foram, no entanto, incluídas na análise multivariada reforçando claramente o coeficiente de determinação do modelo, mantendo a significância estatística. Os achados deste artigo corroboram os dados reportados por outros autores<sup>3</sup>, que defendem o valor preditivo dos achados no TC pré-operatório e da eosinofilia tecidual.

Relativamente à aplicação do modelo proposto por Tao (2018)<sup>3</sup>, o mau desempenho deste score na nossa população pode ter diversas interpretações. Por um lado, o score anatomopatológico, à partida mais interessante atendendo às associações positivas encontradas entre a eosinofilia tecidual e as restantes variáveis neste estudo, não pode ser aplicado pelas razões explicitadas na secção "Resultados". De facto, o score de Tao pressupõe uma análise anatomopatológica quantitativa relativamente à eosinofilia e na nossa análise apenas foi possível realizar uma análise qualitativa da peça operatória. Relativamente ao score clínico, este baseia-se em variáveis (sLM, score E/M e eosinofilia sanguínea) que no nosso estudo demonstraram, se usadas isoladamente, associações fracas ou inexistentes com o controlo pós-operatório. Foi assim sem surpresa que este score não tenha conseguido prever o controlo pós-operatório na nossa amostra.

No entanto, na nossa população, o melhor modelo preditivo multivariado de controlo pós-operatório incluiu as variáveis em questão (com exceção da eosinofilia sanguínea). A diferença de resultados entre o nosso estudo e o de Tao pode justificar-se por diferenças fundamentais entre o tipo de populações (já

descritas noutros estudos<sup>11</sup>), com a forte influência do género e rinite alérgica no nosso estudo (variáveis não incluídas no modelo de Tao), ou pelas limitações do desenho e conceito de estudo descritas em seguida.

### Limitações

Relativamente ao desenho do estudo, este é um trabalho retrospectivo e, portanto, sujeito aos vieses que lhe são característicos. Embora os autores não esperem vieses de seleção, o estudo não é isento de vieses de informação (pelo médico otorrinolaringologista responsável pela observação do doente e registo no processo clínico e pelo investigador responsável pela colheita dessa informação) nem de vieses de confusão. Por outro lado, o intervalo de tempo entre avaliação laboratorial (eosinofilia sanguínea) e imagiológica pré-operatória (TC SPN) e a cirurgia não foi padronizado; além disto, no momento da avaliação pré-operatória (laboratorial e imagiológica) não foi registado o contexto de doença em que esta foi realizada (agudização ou não) nem sobre a terapêutica em curso à data (exemplo: corticoterapia nasal ou sistémica). A análise do controlo pós-operatório a longo prazo apenas foi possível em 74% dos doentes, e nestes a mediana de tempo de seguimento foram 35 meses. Como já referido previamente, na histologia da peça operatória apenas foi realizada uma análise qualitativa e não quantitativa.

### Conceito do estudo

Apesar das limitações referidas, este estudo conseguiu demonstrar de forma estatisticamente significativa o papel da eosinofilia tecidual como preditor de severidade de doença e controlo pós-operatório na RSCcPN. Subsistem, no entanto, algumas controvérsias nos resultados deste estudo.

Apesar de não existirem diferenças entre doentes com RSCcPN e RSCsPN no que toca a eosinofilia sanguínea, no primeiro grupo há uma associação positiva entre eosinofilia sanguínea e tecidual, algo que não acontece no segundo grupo. Ou seja, valores elevados de eosinofilia sanguínea na RSCsPN não parecem estar associados a uma maior inflamação eosinofílica nasal, ao contrário do que se passa na RSCcPN. O mesmo se passa com a não associação entre eosinofilia sanguínea e o sLM na RSCsPN, por oposição à associação existente (embora estatisticamente fraca) na RSCcPN. Parece assim haver um passo intermédio entre eosinofilia sanguínea e tecidual, que existe na RSCcPN mas não se verifica na RSCsPN. O presente estudo não permite tirar conclusões sobre este ponto.

Por outro lado, e apesar de se demonstrar o papel da eosinofilia tecidual como preditor de severidade na RSCcPN, os autores deste estudo, à luz da literatura atual<sup>11-13</sup>, defendem que a visão etiopatogénica clássica deve ser repensada. De facto, uma percentagem não desprezável de doentes com RSCsPN tem eosinofilia tecidual predominante (10,5%) ou presente sem predominância (26,3%). Este subgrupo corresponde a cerca de um terço dos doentes com RSCsPN. O raciocínio inverso pode ser aplicado na população com RSCcPN, em que 37,3% dos doentes não apresentavam eosinofilia tecidual na peça operatória. Os autores consideram questionável aplicar

modelos preditivos que distingam as duas formas de RSC baseados na eosinofilia tecidual quando cerca de um terço dos elementos de cada grupo não se enquadra no padrão inflamatório proposto para cada tipo de doença.

Por outro lado, este estudo baseia-se no princípio de que os eosinófilos são o mediador inflamatório predominante nas formas polipoides e que, portanto, se estabeleceria claramente uma diferença relativamente às outras formas. E este conceito tem sido claramente contestado por diversas publicações. Zhang et al. (2008)<sup>14</sup> e Bachert et al. (2010)<sup>15</sup> demonstraram que o perfil inflamatório dos pólipos nasossinusais de doentes asiáticos são diferentes dos europeus, com um predomínio de resposta Th2 nos doentes europeus e Th1/Th17 nos asiáticos. Estes achados suportaram a hipótese de nem todos os pólipos nasossinusais serem resultado do mesmo processo inflamatório e, portanto, que a RSCcPN não é uma doença per se, mas o fenótipo comum a um conjunto de doenças caracterizadas por inflamação nasossinusal. O mesmo raciocínio pode ser aplicado à RSCsPN. Tal é suportado pela evidência crescente de sobreposição inflamatória em doentes que expressam fenótipos diferentes de RSC<sup>11</sup>. Num estudo multicêntrico de 2016 que avaliou o padrão de citocinas inflamatórias de 435 doentes belgas, alemães, chineses, japoneses e australianos com RSC (polipoide e não polipoide), os autores encontraram diferenças estatisticamente significativas nos padrões inflamatórios predominantes nos diferentes centros e concluem que dada a diversidade de padrões inflamatórios encontrada, podemos estar a chamar erradamente RSC a um conjunto de doenças diversas que se caracterizam por endótipos inflamatórios distintos.

Nesse sentido, Tomassen et al. (2016)<sup>12</sup> publicaram um estudo em que analisam 173 doentes com RSC e estudam a expressão tecidual de 15 citocinas e marcadores inflamatórios, tendo em vista agrupar os doentes em clusters que mais bem reflitam os diferentes tipos de RSC. Os autores encontraram 10 clusters imunológicos distintos, sendo em que 8 deles coexistem doentes com polipose e sem polipose nasal. Adicionalmente, em 4 destes clusters não há expressão de interleucina 5 (IL-5, envolvida na ativação de eosinófilos e marcador de excelência de resposta Th2), coexistindo ainda assim formas polipoides e não polipoide em 3 destes clusters. Os achados deste estudo põem de parte a divisão clássica da RSC em RSCcPN e RSCsPN, tornando evidente que esta divisão apenas distinguia dois fenótipos diferentes de um conjunto de doenças caracterizados por inflamação nasossinusal.

## CONCLUSÕES

Género feminino, rinite alérgica, controlo parcial precoce, sLM elevado e eosinofilia tecidual na peça operatória revelaram-se preditores negativos de controlo pós-operatório. O score preditivo de Tao não se revelou aplicável na população em estudo. Um grupo importante de doentes parece não se enquadrar na visão etiopatogénica clássica da RSC. A crescente evidência sobre os diferentes padrões inflamatórios na RSC pode definir o subgrupo de doentes com RSC em que a eosinofilia é um marcador determinante de prognóstico.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Não são usadas fotografias de pacientes neste artigo.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

## Referências bibliográficas:

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinol Suppl.* 2012;23(3):1-298.
2. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA 2 LEN study. *Allergy.* 2011;66(9):1216-1223. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x
3. Tao X, Chen F, Sun Y, Wu S. Prediction Models for Postoperative Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis in Daily Practice. *Laryngoscope.* 2018;128(12):2673-2680. doi:10.1002/lary.27267
4. Lund VJ, Mackay I. Staging in rhinosinusitis. *Rhinology.* 1993;31(4):183-184. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8140385.
5. Sohn HG, Park SJ, Ryu IS, Lim HW, Song YJ, Yeo NK. Comparison of Clinical Presentation and Surgical Outcomes Between Recurrent Acute Rhinosinusitis and Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2018;127(11):763-769. doi:10.1177/0003489418792942
6. Van Zele T, Claeys S, Gevaert P, et al. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(11):1280-1289. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01225.x
7. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):16-18. doi:10.1016/j.jaci.2008.02.018
8. Baumann I, Blumenstock G, Zalaman IM, et al. Impact of gender, age, and comorbidities on quality of life in patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45(4):268-272. doi:10.1016/s1041-892x(08)79089-9
9. Phillips KM, Bergmark RW, Hoehle LP, et al. Differential perception and tolerance of chronic rhinosinusitis symptoms as a confounder of gender-disparate disease burden. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(10):1119-1124. doi:10.1002/alr.22390

10. Lal D, Rounds AB, Divekar R. Gender-specific differences in chronic rhinosinusitis patients electing endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(3):278-286. doi:10.1002/alr.21667
11. Wang X, Zhang N, Bo M, Holtappels G, Zheng M. Diversity of T H cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1344-1353. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.041
12. Tomassen P, Vandeplas G, Zele T Van, Cardell L. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(5):1449-1456.e4. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1324
13. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016. doi:10.1016/j.jaip.2016.05.004
14. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):961-968. doi:10.1016/j.jaci.2008.07.008
15. Bachert C, Zhang N, Holtappels G, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):962-968.e6. doi:10.1016/j.jaci.2010.07.007