

A relação entre rinosinusite bacteriana e doenças neurológicas

The relationship between bacterial rhinosinusitis and neurological diseases

La relación entre la rinosinusitis bacteriana y las enfermedades neurológicas

João Lucas Pereira Mariano¹, Ana Carolina Vaz Ribeiro¹, Daniel Lopes Marques de Araújo¹, Layne Lorrane Santos¹, Vitória Morais Monteiro Lamim¹, Natália Gonçalves de Castro¹, Joyce Gonçalves Cruzeiro Lopes do Couto¹, Bárbara Paim Pereira Barbosa¹, Rafael Rodrigues Pereira¹, Ana Carolina Albernaz Barbosa¹.

RESUMO

Objetivo: Enfatizar um paralelo entre desenvolvimento de afecções neurológicas e Infecções de Via Aérea Superior (IVAS), como a Rinosinusite Bacteriana. **Revisão bibliográfica:** Por estarem em áreas anatomicamente comunicadas, as IVAS podem ascender ao sistema neurológico do paciente acometido, gerando processos inflamatórios que originam quadros neurológicos graves e incapacitantes, como meningites, tromboflebitides de seio cavernoso, abscessos e edemas cerebrais. O quadro apresenta uma rápida evolução e gera uma alta morbimortalidade, com sequelas disfuncionais a pacientes, como hemiparesia e epilepsia, proporcionando um alto custo à sociedade. Além disso, a patologia é mais prevalente em indivíduos jovens, acometendo-os em seu período de desenvolvimento no meio social. **Considerações finais:** A Rinosinusite Bacteriana é uma patologia frequente na sociedade e pode gerar sequelas disfuncionais se não for tratada de forma adequada. Portanto, é fundamental que o diagnóstico seja feito de forma adequada e o tratamento seja estabelecido de forma precoce. Assim, promoverá um ganho social aos indivíduos.

Palavras-chave Rinosinusite, Meningite, Abscesso cerebral.

ABSTRACT

Objective: Establish a parallel between the development of neurological disorders and Upper Airway Infections (URTI), such as Bacterial Rhinosinusitis. **Bibliographic Review:** Because they are in anatomically communicated areas, URTI can ascend to the affected patient's neurological system, generating inflammatory processes that originate severe and disabling neurological conditions, such as meningitis, cavernous sinus thrombophlebitis and brain abscesses. The condition presents a rapid evolution and generates a high mortality, in addition to dysfunctional sequelae to patients, such as hemiparesis and epilepsy, providing a high social cost to society. In addition, the pathology is more prevalent in young individuals, affecting them in their period of development in the social environment. **Final considerations:** Bacterial rhinosinusitis is a frequent pathology in society and can lead to dysfunctional sequelae if not treated properly. Therefore, it is essential that the diagnosis is made properly and the treatment is established early. Thus, it will promote a social gain to individuals.

Keywords: Rhinosinusitis, Meningitis, Brain abscess.

RESUMEN

Objetivo: Establecer un paralelismo entre el desarrollo de trastornos neurológicos y las Infecciones de las Vías Aéreas Superiores (IVAS), como la Rinosinusitis Bacteriana. **Reseña bibliográfica:** Por encontrarse en áreas comunicadas anatómicamente, las IVAS pueden ascender al sistema neurológico del paciente afectado, generando procesos inflamatorios que originan cuadros neurológicos severos e incapacitantes, como meningitis, tromboflebitis del seno cavernoso y abscesos cerebrales. La condición presenta una rápida evolución y genera una alta mortalidad, además de secuelas disfuncionales a los pacientes, como

¹ Centro Universitário Atenas (UniAtenas), Paracatu - MG.

hemiparesia y epilepsia, proporcionando un alto costo social a la sociedad. Además, la patología es más prevalente en individuos jóvenes, afectándolos en su etapa de desarrollo en el medio social. **Consideraciones finales:** La rinosinusitis bacteriana es una patología frecuente en la sociedad y puede dar lugar a secuelas disfuncionales si no se trata adecuadamente. Por ello, es fundamental que el diagnóstico se realice correctamente y el tratamiento se establezca de forma precoz. Por lo tanto, promoverá una ganancia social para los individuos.

Palabras clave: Rinosinusitis, Meningitis, Absceso cerebral.

INTRODUÇÃO

A Rinossinusite (RS) é uma afecção descrita pela inflamação da mucosa dos seios paranasais e da cavidade nasal, a qual possui uma variedade de agentes etiológicos: viral, fúngica, bacteriana e alérgica. Desse modo, trata-se de um dos processos infecciosos mais frequentes das vias aéreas superiores. Em razão da localização anatômica, os seios paranasais frontal, esfenoidais e etmoidais possuem maior predisposição a ocasionar complicações intracranianas (AHMED S e SAMI AS, 2022).

Vale ressaltar, visando o manejo adequado, a classificação da rinossinusite que considera os seguintes critérios: temporal, histopatológico e fisiopatológico. Do ponto de vista temporal, divide-se em aguda, subaguda e crônica. No que tange a histologia, à medida que o curso da sinusopatia é estendido, maior é o grau de acometimento do epitélio da mucosa nasal. Além disso, deve-se ponderar a diferença histológica pela manifestação clínica nos casos de RS com polipose e sem presença de pólipos (HE Y, et al., 2023).

Fisiopatologicamente, a distinção se dá entre a manifestação da forma infecciosa e não infecciosa, tendo ênfase neste estudo, a forma infecciosa e complicada. De acordo com o local de acometimento, as complicações das RS podem ser divididas em: orbitárias, intracranianas e ósseas, cujas frequências manifestam-se, respectivamente, em: 60-75%, 15-20% e 5-10%. As complicações ósseas são mais prevalentes em adultos, enquanto que as orbitárias acometem frequentemente as crianças (PETALAS K, et al., 2023).

Por outro lado, as complicações intracranianas, por sua vez, possuem maior incidência em adolescentes e adultos jovens. Segundo os estudos mais recentes, o tratamento farmacológico, sobretudo, tópico, mantém-se eficaz e atenuante para o estágio inicial, podendo ser necessária a associação de outras classes medicamentosas, como antibioticoterapia para os casos de RS bacteriana (FRERICHS N e BRATEANU A, 2020).

Outra abordagem, ainda mais criteriosa, tecnológica e promissora, é a intervenção cirúrgica, porém, todo esse avanço tecnológico não diminui os riscos das potenciais complicações, principalmente neurológicas, durante o procedimento nos seios paranasais. Assim, dentre as patologias neurológicas resultantes da RS, pode-se aludir: a meningite, abscessos sub e extradurais e tromboflebite do seio cavernoso (SUZUKI M, et al., 2021).

Embora estas sejam consideradas complicações raras, necessitam de diagnóstico e manejo iminente, pois apresentam uma evolução rápida e taxa significativa de mortalidade. Nessa perspectiva, os exames de imagem são fundamentais para analisar a órbita e os seios paranasais, a fim de delimitar as dimensões da complicação. À vista disso, o presente estudo, tem por objetivo, salientar o liame entre as complicações neurológicas diante das infecções da via aérea superior com maior ênfase para a Rinossinusite Bacteriana (PAIVA ARA, et al., 2020).

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição

A rinossinusite (RS) é uma doença inflamatória do trato respiratório superior, que acomete a mucosa nasal e os seios paranasais. É uma das afecções mais frequentes em consultas de medicina de família, sendo o quinto diagnóstico mais relatado no Brasil. Apesar da possibilidade de usar isoladamente os termos rinite e

sinusite, clinicamente é difícil fazer a distinção entre eles, devido a quase sempre inflamação conjunta da mucosa e seios paranasais. Na maioria dos casos, possui etiologia viral e bacteriana e, menos comumente, fúngica, podendo ainda, estar associada à pólipos nasais e processos alérgicos (AHMED S e SAMI AS, 2022).

Etiologia

Na maioria das vezes, a Rinossinusite Aguda (RA) possui etiologia viral, sendo o *rinovírus*, o que apresenta maior porcentagem (50%), seguido pelo *influenza A*. Quando de origem bacteriana, os agentes mais comuns são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Apesar de serem menos frequentes, outros microrganismos como *Staphylococcus aureus* e a *Moraxella catarrhalis* também podem desencadear a RA (AMARAL LP, et al., 2022).

Classificação

Dentre as formas de classificação da RS, uma das mais utilizadas é baseada no tempo de evolução dos sintomas, sendo considerada aguda (quando os sintomas duram até 4 semanas), subaguda (quando os sintomas duram entre 4 e 12 semanas) e crônica (quando os sintomas duram por mais de 12 semanas) (SABINO AA, et al., 2021).

Fisiopatologia

Os seios paranasais são cavidades constituídas por tecido colunar ciliado pseudoestratificado, com células caliciformes e contém ar. Esses cílios, são os responsáveis por mover o muco até à abertura dos óstios e posteriormente, para a cavidade nasal, para que sejam expelidos. Múltiplos fatores, sejam locais ou sistêmicos, podem predispor à uma RS, desde que causem disfunção no transporte mucociliar, obstrução dos óstios nasais ou fragilidade imunológica no próprio indivíduo. Situações que provocam o processo inflamatório da mucosa, como infecção de vias aéreas superiores, rinite alérgica, tabaco, corpo estranho e alterações anatômicas são os principais fatores predisponentes à instalação de uma RS aguda. A inflamação da mucosa local, libera citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e TNF resultando na hipersecreção de muco, aproximação das superfícies que induz a obstrução nasal, acúmulo de secreção nos seios paranasais e diminuição do movimento ciliar. A combinação entre edema de mucosa, aumento da produção de muco e disfunção ciliar, obstrui o óstio de drenagem do seio paranasal acometido e torna o ambiente propício para o crescimento de microrganismos (SANTA C, et al., 2022).

Apresentação clínica

A Rinossinusite se divide entre infecciosa e não infecciosa. Dentre as causas infecciosas, destacam-se as de origem viral, bacteriana e fúngica. A infecção viral é a mais prevalente e o seu quadro clínico é marcado por sintomas com menos de 10 dias de evolução e não há piora progressiva ao longo dos dias. Por outro lado, a RS bacteriana é marcada por uma sintomatologia superior a 10 dias sem sinais de melhora clínica. Febre superior a 39°C, descarga nasal purulenta e dor facial com duração de 3 a 4 dias também são indicativos de etiologia bacteriana. Nenhum sintoma isolado é diagnóstico de RS bacteriana. As infecções bacterianas são responsáveis por 0,5 a 2 % dos casos (PAIVA ARA, et al., 2020).

Ademais, a RS fúngica trata-se de uma ampla variedade de condições que podem se apresentar em pacientes imunocomprometidos ou naqueles com um estado de imunossupressão leve como Diabetes Mellitus ou uso crônico de corticosteroides.

A infecção fúngica é dividida em invasiva e não invasiva. A forma não invasiva inclui bola fúngica, colonização fúngica e RS alérgica fúngica. Já a forma invasiva espalham-se além dos seios paranasais e acometem a estrutura óssea, órgãos e outras regiões (VARANDAS CV, et al., 2022).

A forma não infecciosa da Rinossinusite tem grande relação com a rinite alérgica, que cursa com uma resposta imunomediada das mucosas ao sofrer exposição a alérgenos. Difere das outras manifestações dessa doença por apresentar um quadro clínico com características distintas. A drenagem de secreção nasal purulenta, cefaleia e dor facial não estão tipicamente presentes nesse tipo de RS. Há uma predominância de sintomas alérgicos como espirros, prurido e congestão nasal e rinorreia. Alguns estudos deixam claro que

essa manifestação da rinossinusite cause cerca de 30 % dos casos de rinossinusite maxilar aguda. Por outro lado, a enxaqueca também pode estar associada com sintomas de rinossinusite, incluindo dor e pressão em seios paranasais, congestão nasal, coriza, olhos lacrimejantes e prurido nasal (FRERICHS N e BRATEANU A, 2020).

Tratamento

O manejo da rinossinusite aguda envolve várias frentes e, também, depende da apresentação clínica que tal patologia manifestará. Quando os pacientes desenvolvem a forma clínica não complicada da RS, o tratamento se configura no controle de sintomas através de fármacos como glicocorticoides intranasais, analgésicos, lavagem nasal com solução salina e descongestionantes das vias aéreas superiores. Por outro lado, uma revisão minuciosa da história clínica atrelada a uma observação cuidadosa da evolução do paciente é recomendada por um período de 7 a 10 dias. A analgesia realizada com medicações como Acetaminofeno e anti-inflamatórios não esteróides mostrou-se eficaz para o tratamento de sintomas de dor e febre (PAPAGIANNOPOULOS P, et al., 2020).

Além disso, os glicocorticoides intranasais têm mostrado uma grande eficácia para reduzir o processo inflamatório da mucosa nasal gerando, assim, uma maior facilidade na drenagem de secreções pelos seios paranasais. Um estudo Cochrane evidenciou que os pacientes que receberam glicocorticoides intranasais tiveram maior probabilidade de apresentar melhora sintomática em relação ao placebo e, ainda também, doses mais elevadas do fármaco trouxeram mais alívio dos sintomas. Do mesmo modo, a lavagem nasal com solução salina demonstrou aumento satisfatório da depuração mucociliar (CHO SH, et al., 2020).

Outrossim, o uso diário de irrigação nasal com salina hipertônica acarretou melhora dos sintomas. Já os descongestionantes das vias aéreas superiores, tanto a forma oral quanto a tópica, também se mostram como opções para o alívio dos sintomas da rinossinusite. Em contrapartida, os anti-histamínicos não possuem recomendação para o seu uso, pois a sua eficácia não está completamente comprovada. Tais medicações ainda podem causar uma piora na congestão e, por conseguinte, ressecar excessivamente a mucosa nasal (XU X, et al., 2021).

Sob essa ótica, o uso de antimicrobianos para o tratamento da rinossinusite bacteriana vem sendo grandemente debatido nos últimos anos. A prescrição correta de antibióticos é feita quando há persistência e agravamento da sintomatologia de tal doença. A Sociedade de Doenças Infecciosas da América incentiva o início da terapia com Amoxicilina e Clavulanato assim que se estabelece o diagnóstico clínico da rinossinusite bacteriana. Somado a isso, recomenda o acompanhamento da evolução clínica monitorando os sinais de melhora e piora durante 48 a 72 h após o início do tratamento. Contudo, a Academia Americana de Otorrinolaringologia – Cirurgia de Cabeça e Pescoço preconiza a espera vigilante, um período de observação por 7 dias. Nesse intervalo de tempo, se o paciente apresentar piora dos sintomas ou manutenção do quadro clínico é indicado o uso de antibióticos. A adição de Clavulanato tem o objetivo de ampliar a cobertura de *Haemophilus Influenzae* produtor de beta-lactamase e *Moraxella Catarrhalis* (AHMED S e SAMI AS, 2022).

A relação entre Rinossinusite Bacteriana e Doenças Neurológicas

Estudos demonstram que os agentes etiológicos mais presentes nos quadros das complicações das rinossinusites envolvendo o sistema nervoso, com predomínio de *Staphylococcus aureus*, são: *Streptococcus SP.*, *Haemophylos influenzae*, anaeróbios e outros gram negativos. Nessa perspectiva, são considerados três, os principais locais de acometimento das complicações das RS: orbitárias, intracranianas e ósseas. A neuroinfecção nas orbitárias são as mais comuns, cuja origem encontram-se nas células etmoidais, subsequentemente, os seios maxilares e frontais. Anatomicamente próximas, a disseminação das infecções paranasais é proporcionada por um sistema venoso avalvular, no qual compreende a conexão entre a cavidade nasal, a face, os seios paranasais e a região pterigoidal. Assim, sob a presença da secreção purulenta no labirinto etmoidal, o suporte sanguíneo é interrompido para o periósteo, ocasionando uma necrose avascular, com conseqüente expansão da afecção à órbita, que manifestará sinais e sintomas neurológicos. Neste caso, a celulite periorbitária é o exemplo mais comum, dentre as complicações orbitárias, caracterizado por eritema, dor palpebral, edema, sem modificação da mobilidade ocular ou da acuidade visual.

Além disso, outro ponto relevante é a relação da sazonalidade como fator preditor para o aumento dos casos de complicações orbitárias. Foi documentado, pelo *Jornal Americano de Otorrinolaringologia*, em um estudo realizado em 2023, que perante o quadro de infecção nas orbitárias, 55,6% das crianças envolvidas foram secundárias à rinossinusite bacteriana (KAIS A, et al., 2023).

Já as complicações intracranianas correspondem às RS secundárias dos seios frontal e esfenoidal. Neste contexto, é mais frequente por tromboflebite retrógrada, devido à comunicação das veias diplóicas avalvulares, as quais interligam vasos dos seios com as veias da dura-máter. Portanto, quando há a afecção no local, pode acarretar em necrose avascular e possível osteomielite em um local do osso frontal: 1) se na região anterior, pode gerar edema de pele, típico do tumor edematoso de Pott. 2) Se a patologia estiver na região posterior do osso frontal, podem aparecer abscessos ou meningites (STOVNER LJ, et al., 2022).

A meningite secundária à RS no seio esfenoidal é uma das complicações intracranianas mais comuns. Clinicamente, os pacientes apresentam temperatura alta, rigidez nuchal, fotofobia, letargia, cefaleia. Isso porque a partir da neuroinvasão das bactérias nas meninges, por meio da via hematogênica, o sistema imunológico é ativado visando a cascata de liberação de citocinas. Esse mecanismo resultará no inchaço cerebral e das meninges, caracterizando o quadro de edema citotóxico. Em vista disso, as principais sequelas neurológicas oriundas da meningite bacteriana são: diminuição ou perda das acuidades visual e auditiva, déficit da memória, dificuldades de concentração, coordenação motora, cognição, loquacidade, epilepsia e paralisia cerebral (KAIS A, et al., 2023).

Estima-se que a morbidade de característica incapacitante, quanto ao acometimento intracraniano, corresponda a 25% dos relatos de casos, e resulta em morte em até 10% das ocasiões. Ademais, o fator predisponente das complicações intracranianas se dá pela cronicidade do quadro de rinossinusite, visto que, há alteração na fisiologia dos seios paranasais. Portanto, o quadro de rinossinusite aguda requer cautela quanto ao manejo, sobretudo, quando apresentar manifestações neurológicas expressivas. Assim, a sintomatologia se correlaciona com o local de neuroinfecção, sendo possível diferenciar e obter prognóstico do quadro. O sistema nervoso central pode cursar com: alteração do nível de consciência, convulsões e delírio, enquanto que o sistema nervoso periférico hiposmia, hipogeusia, astenia e mialgia (GUTTEMBERG MDA, et al., 2019).

Ademais, outro aspecto de complicação promovido pelas rinossinusites bacterianas são as síndromes dolorosas, que podem ser caracterizadas por sensibilidade dolorosa em face, cefaleia de tensão e enxaqueca. A relação entre síndromes dolorosas com a rinossinusite ainda não está bem esclarecida nas literaturas. Porém, há o consenso de que a cefaleia e patologias rinossinusais coexistem e potencializam sinais e sintomas simultaneamente numa proporção significativa entre os pacientes. Segundo a teoria neurovascular proposta por Moskowitz, a migrânea está ligada à inflamação, através da análise do extravasamento de proteínas plasmáticas nas estruturas trigeminal. Esse mecanismo reflete na sobreposição sintomática da enxaqueca com a rinite alérgica, isto é, pode-se considerar que em pacientes com enxaqueca, com piora das crises álgicas, uma das causas explicáveis seria rinogênica (SWERTS DB, et al., 2022).

A permanência da bactéria na mucosa nasal e/ou nos seios paranasais tem sido um dos principais fatores da cronificação da rinossinusite bacteriana. Nesta conjuntura, a rinossinusite crônica pode refletir na má qualidade do sono dos pacientes acometidos, sendo viável a intervenção cirúrgica. Outrossim, a maioria das literaturas concordam que há relação direta entre distúrbios do sono e obstrução nasal, mas poucos estudos enfatizam a qualidade do sono como precursor à doenças neurológicas e psiquiátricas (STOVNER LJ, et al., 2022). Por fim, a literatura de modo geral, comprova que as incidências das complicações secundárias às rinossinusites bacterianas vêm reduzindo nas últimas décadas. Esses dados estão vinculados à diáde: o estabelecimento da antibioticoterapia e à tomografia computadorizada (TC). Todavia, as altas taxas morbimortalidade relacionadas a essas complicações evidenciam a necessidade do manejo cauteloso das sinusopatias agudas e crônicas. Pois os resultados desses agravos implicam em resistência bacteriana à antibioticoterapia, neurodegenerações expressivas, piora da qualidade de vida e possível fomento aos distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão (KUTLUHAN A, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a Rinossinusite aguda é uma afecção que se manifesta com a inflamação dos seios paranasais e da cavidade nasal. Tal patologia possui diversos agentes etiológicos dentre os quais se destacam os vírus e as bactérias. O manejo da rinossinusite aguda envolve diversos pilares e, também, depende da apresentação clínica que tal patologia manifestará. Dentre as complicações neurológicas causadas pela Rinossinusite, a neuroinfecção nas orbitárias são as mais comuns, cuja origem encontram-se nas células etmoidais, subsequentemente, os seios maxilares e frontais. A meningite secundária à RS no seio esfenoidal é uma das complicações intracranianas mais comuns. Clinicamente, os pacientes apresentam temperatura alta, rigidez nuchal, fotofobia, letargia, cefaleia. Dessa forma, é evidente a relação entre a Rinossinusite e algumas doenças e complicações neurológicas tornando o tratamento e diagnóstico adequados imprescindíveis para o combate dessas consequências.

REFERÊNCIAS

1. AHMED S, SAMI AS. Rhinosinusitis and its impact on quality of life in children. *British Journal of Hospital Medicine*, 2022; 83(3): 1-11.
2. AMARAL LP, et al. Aspectos da Rinossinusite Aguda e suas complicações inerentes. *Brazilian Journal of Development*, 2022; 8(12): 80992-1004.
3. CHO SH, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2020; 8(5): 1505-11.
4. FRERICHS N, BRATEANU A. Rhinosinusitis and the role of imaging. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2020; 87(8): 485-92.
5. GUTEMBERG MDA, et al. Sleep quality assessment in chronic rhinosinusitis patients submitted to endoscopic sinus surgery: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2019; 85(6): 780-7.
6. HE Y, et al. Pathogenesis and treatment of chronic rhinosinusitis from the perspective of sinonasal epithelial dysfunction. *Frontiers in Medicine*, 2023; 10: 1-11.
7. KAIS A, et al. Seasonal variations, acute rhinosinusitis and orbital infections in children. *American Journal of Otolaryngology*, 2023; 44(4): 103918.
8. KUTLUHAN A, et al. Comparison of natural ostiodilatation and endoscopic sinus surgery in the same patient with chronic sinusites. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2020; 86(1): 56-62.
9. PAIVA ARA, et al. Rinossinusite Aguda. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(6): 17098-107.
10. PAPAGIANNPOULOS P, et al. Chronic rhinosinusitis and sleep quality. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 2020; 28(1): 11-13.
11. PETALAS K, et al. Targeting Epithelium Dysfunction and Impaired Nasal Biofilms to Treat Immunological, Functional, and Structural Abnormalities of Chronic Rhinosinusitis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(15): 1-20.
12. SABINO AA, et al. Atualização do tratamento da Rinossinusite Aguda Bacteriana: Uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 2021; 4(5): 22331-45.
13. SANTA C, et al. Chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 2022; 30(3): 207-21.
14. STOVNER LJ, et al. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *Journal of Headache and Pain*, 2022; 23(1): 1-17.
15. SUZUKI M, et al. TLR Signals in Epithelial Cells in the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Frontiers in Allergy*, 2021; 2: 1-11.
16. SWERTS DB, et al. Headache and rhinitis: pattern search on Google Trends for 17 years. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 2022; 20: 1-6.
17. VARANDAS CV, et al. Acute rhinosinusitis. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, 2022; 30(2): 121-9.
18. XU X, et al. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2021; 76(11): 3349-58.