

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS  
CIRÚRGICAS NÍVEL MESTRADO



JOÃO PEDRO TEDESCO GARCIA

**O IMPACTO DA CIRURGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES  
SOBRE A RINITE ALÉRGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
RINOSSEPTOPLASTIA**

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Lavinsky Wolff

Porto Alegre, 2019

JOÃO PEDRO TEDESCO GARCIA

**O IMPACTO DA CIRURGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES SOBRE A  
RINITE ALÉRGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A RINOSSEPTOPLASTIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da UFRGS - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Michelle Lavinsky Wolff

Porto Alegre, 2019

JOÃO PEDRO TEDESCO GARCIA

**O IMPACTO DA CIRURGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES SOBRE A  
RINITE ALÉRGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A RINOSSEPTOPLASTIA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre, pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Carlos Alberto Caropreso – Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

---

Prof. Dr. Flavio Barbosa Nunes – Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

---

Prof. Dr. Leandro Totti Cavazzola – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

---

Prof. Dra. Diane Ruschel Marinho – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Porto Alegre, 2019

#### CIP - Catalogação na Publicação

Garcia, João Pedro  
O IMPACTO DA CIRURGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES  
SOBRE A RINITE ALÉRGICA EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
RINOSSEPTOPLASTIA / João Pedro Garcia. -- 2019.  
95 f.  
Orientadora: Michelle Lavisky Wolff.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas, Porto  
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Rinoplastia. 2. Rinite Alérgica. 3. Obstrução  
Nasal. I. Lavisky Wolff, Michelle, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

*Dedico à minha família, especialmente à Roberta e ao Marco, pelo apoio, amor e compreensão.*

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer as seguintes pessoas que contribuíram de alguma forma para realização deste estudo:

À Prof. Dra. Michelle Lavinsky, pelo incentivo, ajuda, dedicação e disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Nédio Steffen, por ter incentivado meu ingresso no mestrado acadêmico, bem como Serviço de Otorrinolaringologia e Cabeça e Pescoço do Hospital São Lucas da PUCRS pela oportunidade de fazer parte de um serviço referência em Otorrinolaringologia no Brasil.

Ao meu pai, Pedro Celiny Ramos Garcia, pelo exemplo, apoio e dicas nessa empreitada.

Ao programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas.

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à UFRGS, por minha formação durante a graduação em Medicina, e pelo incentivo à pesquisa

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu,  
mas pensar o que ninguém pensou sobre algo que  
todo mundo vê.”*

Arthur Schopenhauer

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>10</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>11</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>12</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>12</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1 CIRURGIA DE CONCHAS INFERIORES EM RINOSSEPTOPLASTIA.....	13
2.2 RINITE ALÉRGICA.....	15
2.2.1 Fisiopatologia.....	16
2.3 GERAÇÃO DOS SINTOMAS NASAIS.....	17
2.3.1 Reação alérgica e sua repercussão no nariz.....	18
2.3.2 Efeito priming e hiper-responsividade.....	19
2.3.3 Diagnóstico de rinite alérgica.....	19
2.3.4 Exame físico.....	20
2.3.5 Testes cutâneos.....	20
2.3.6 Testes in vitro.....	21
2.3.7 IgE total.....	21
2.3.8 Rinite alérgica local.....	21
2.3.9 Classificação ARIA.....	22
2.3.10 Tratamento.....	23
2.3.11 Controle ambiental.....	23
2.3.12 Prevenção primária.....	24
2.3.13 Prevenção secundária.....	24
2.3.14 Tratamento farmacológico.....	25
2.3.15. Outras formas de tratamento.....	27
2.3.16 Irrigação nasal com soro fisiológico.....	28
2.3.17 Imunoterapia.....	28
2.4 ANATOMIA E FISILOGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES.....	30
2.4.1 Anatomia, histologia e fisiologia.....	30
2.4.2 Função das conchas nasais inferiores.....	32
2.4.3 Rinite alérgica e conchas nasais inferiores.....	33
2.5 CIRURGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES.....	35
2.5.1 Técnicas a frio.....	36
2.5.2 Técnicas térmicas.....	37
2.5.3 Coblation.....	38



2.5.4. Evidências e estudos comparando diferentes técnicas.....	38
2.5.5 Síndrome do nariz vazio.....	41
2.6 CIRURGIA DE CONCHAS INFERIORES E SINTOMAS ALÉRGICOS NÃO OBSTRUTIVOS.....	41
2.6.1 Neurectomia do nervo vidiano.....	44
2.7 SEPTOPLASTIA E RINITE ALÉRGICA.....	44
<b>3 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>46</b>
<b>4 HIPÓTESE .....</b>	<b>47</b>
<b>5 OBJETIVOS .....</b>	<b>48</b>
5.1 OBJETIVO PRINCIPAL .....	48
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ARTIGO EM PORTUGUÊS .....</b>	<b>57</b>
<b>ARTIGO EM INGLES.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 1. ....</b>	<b>96</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AHO** - Anti-Histamínico Oral

**APC** - *Antigen Presenting Cell*

**AR**- *Allergic Rhinitis*

**ARIA** - *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*

**CNT** - Corticoide Nasal Tópico

**DP**- Desvio Padrão

**ECR** - Ensaio Clínico Randomizado

**ENT**- *Ear, Nose and Throat*

**Fc** - Fragmento Cristalizável

**FDA**- *Food and Drug Administration*

**Fig.** - Figura

**GEE** - *Generalized Estimating Equation*

**HCPA**- Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**IgE** - Imunoglobulina E

**IL** - Interleucina

**IRB** - *Institutional Review Board*

**MHC-2** - Molécula do Complexo principal de Histocompatibilidade classe 2

**NOAS** - *Non-Obstructive Allergic Symptoms*

**NOSE** - *Nasal Obstruction Symptom Evaluation*

**QoL** - *Quality of Life*

**RA** - Rinite Alérgica

**RAST** - *Radio-Allergo-Sorbent Test*

**RCT** - *Randomized Controlled Trial*

**SANOS** - Sintomas Alérgicos Não Obstrutivos

**SD** - Standard deviation

**SPSS** - *Statistical Package for the Social Sciences*

**TH2** - Linfócito T Helper 2

## LISTA DE FIGURAS

**Fig. 1** Corte coronal evidenciando as conchas nasais inferiores. ....32

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar o papel da cirurgia das conchas nasais inferiores na frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos (prurido, espirros, coriza e conjuntivite alérgica) em pacientes com diagnóstico de rinite alérgica submetidos a rinosseptoplastia.

**Métodos:** Análise secundária agregada de dois ensaios clínicos. Selecionaram-se indivíduos >16 anos, com rinite alérgica, candidatos a rinosseptoplastia primária, recrutados em ambulatório de um hospital universitário. Analisou-se pacientes submetidos a cirurgia das conchas inferiores concomitante a rinosseptoplastia (grupo intervenção) e pacientes submetidos somente a rinosseptoplastia (grupo controle). Frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos, do uso de corticoide nasal (CNT) e do uso anti-histamínico oral (AHO) aos 90 dias de pós-operatório foi analisada.

**Resultados:** Estudou-se os dados de 100 pacientes. Os grupos foram semelhantes em intensidade de sintomas alérgicos. Média de idade de  $34 \pm 13$  anos no grupo intervenção e  $34 \pm 16$  no grupo controle. A frequência de sintomas alérgicos não-obstrutivos diminuiu 90 dias após o procedimento com ou sem cirurgia das conchas inferiores ( $P < 0,01$ ). Não houve diferença entre os grupos na frequência de sintomas alérgicos não-obstrutivos aos 90 dias ( $P = 0,211$ ). O uso de esteroides nasais tópicos ( $P < 0,05$ ) e anti-histamínicos orais ( $P < 0,05$ ) diminuiu significativamente no grupo intervenção aos 90 dias.

**Conclusão:** A cirurgia da concha nasal inferior concomitante a rinosseptoplastia não reduz a frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos em comparação ao grupo controle no pós-operatório. No entanto, a diminuição observada no uso de esteróides nasais e anti-histamínicos orais sugere um impacto da cirurgia da concha nasal inferior da redução do uso de medicamentos em pacientes com rinite alérgica submetidos à Rinosseptoplastia.

**Palavras-chave:** Rinoplastia, cirurgia das conchas nasais, rinite alérgica, ensaio clínico randomizado.

**Registro de pesquisa:** ClinicalTrials.gov database (NCT01457638 e NCT02231216).

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the impact of nasal turbinate surgery on non-obstructive allergic symptoms (nasal discharge, sneezing, nose itching, and allergic conjunctivitis) in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.

**Methods:** Secondary analysis of aggregated data from two randomized controlled trials. Participants with allergic rhinitis aged >16 years were recruited from a university hospital outpatient clinic. Data from two groups were analyzed: patients with rhinoseptoplasty and concomitant turbinate reduction (intervention group) and patients with rhinoseptoplasty only (control group). The 90-day postoperative frequency of non-obstructive allergic symptoms and of nasal steroid and oral antihistamine use were analyzed.

**Results:** Data from 100 patients were studied. The groups were similar in terms allergic symptom intensity. Mean age was  $34\pm 13$  years in the intervention group and  $34\pm 16$  in the control group. The frequency of non-obstructive allergic symptoms decreased 90 days after the procedure with or without turbinate reduction ( $P < 0.01$ ). There was no difference between the groups in the frequency of non-obstructive allergic symptoms at 90 days ( $P = 0.211$ ). Use of topical nasal steroid ( $P < 0.05$ ) and oral antihistamines ( $P < 0.05$ ) decreased significantly in the intervention group at 90 days.

**Conclusions:** Turbinate reduction performed in association with rhinoseptoplasty did not reduce the frequency of non-obstructive allergic symptoms 90 days after the procedure. However, the observed decrease in nasal steroid and oral antihistamine use suggests an impact of turbinate reduction on medication use in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.

**Keywords:** turbinates; rhinoplasty; nasal surgical procedures; rhinitis, allergic; randomized controlled trial.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov database (NCT01457638 and NCT02231216)

## 1 INTRODUÇÃO

A cirurgia das conchas nasais inferiores (turbinectomia) é um procedimento comum na área da otorrinolaringologia. Costuma ser realizada em conjunto com septoplastia ou rinosseptoplastia, e classicamente visa melhorar queixas obstrutivas relacionadas à hipertrofia das conchas inferiores (BATRA *et al.*, 2009; LEONG e ECCLES, 2010; LAVINSKY-WOLFF *et al.*, 2013; ZOJAJI *et al.*, 2016; BROŽEK *et al.*, 2017; DE MOURA *et al.*, 2018).

Uma das causas mais frequentes de hipertrofia dessas estruturas é a rinite alérgica (RA). Essa doença é caracterizada por hipersensibilidade nasal induzida por inflamação imunomediada decorrente da exposição da mucosa nasal a um determinado alérgeno (BOUSQUET *et al.*, 2008; BROZEK *et al.*, 2010; BROŽEK *et al.*, 2017). Os sintomas de rinite, que incluem rinorreia, obstrução nasal, espirros, gota pós-nasal e prurido nasal, melhoram espontaneamente ou com tratamento (BROŽEK *et al.*, 2017).

Considerando que as conchas nasais inferiores são os primeiros pontos de contato dos alérgenos na mucosa nasal, uma redução cirúrgica no volume do tecido inflamatório, em teoria, reduziria o processo alérgico, além de melhorar a patência da fossa nasal (MORI *et al.*, 1999; BOUSQUET *et al.*, 2008). Entretanto, ainda não há evidência na literatura que justifique a intervenção nas conchas inferiores com o objetivo de controlar os sintomas não obstrutivos relacionados à RA.

O presente estudo é o terceiro de uma linha de pesquisa que estuda a relação da cirurgia das conchas inferiores com a rinosseptoplastia. Os dois primeiros focaram no efeito da cirurgia das conchas inferiores sobre os sintomas obstrutivos em pacientes submetidos a rinosseptoplastias. Considerando a alta prevalência de RA e o impacto econômico de seu tratamento, este estudo pretende avaliar o papel da cirurgia das conchas nasais inferiores nos sintomas alérgicos não obstrutivos (SANOS) de pacientes submetidos a rinosseptoplastia. Evidências que contribuam para o melhor controle da RA têm importância fundamental para a saúde em termos globais, pois estima-se que até 40% da população mundial seja acometida pela doença (BROŽEK *et al.*, 2017).

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 CIRURGIA DE CONCHAS INFERIORES EM RINOSSEPTOPLASTIA

O Brasil é o país com maior número absoluto de rinosseptoplastias por ano (ISAPS, 2015). Com objetivo estético e funcional, esse procedimento pode corrigir deformidades que reduzem o volume respiratório nasal, como desvios septais e estreitamento das válvulas nasais externa e interna (FRIEDMAN *et al.*, 2017).

A cirurgia das conchas nasais inferiores é realizada comumente em conjunto com a rinosseptoplastia (DOWNS, 2017). A hipertrofia de cornetos é causa frequente de obstrução nasal, pois sua porção mais anterior está localizada na região anatômica denominada válvula nasal interna, que é sabidamente o local de maior resistência ao fluxo aéreo nasal (GRYMER, 1995; GRYMER *et al.*, 1999; MORI *et al.*, 1999). A válvula nasal interna consiste em uma estrutura tridimensional, compreendida anteriormente pelo *ostium internum* e posteriormente pelo *isthmus nasi*. O *ostium internum* tem como limite lateral a borda inferior da cartilagem alar maior, como limite medial a cartilagem quadrangular do septo nasal, e como limite inferior o assoalho da cavidade nasal. Encontra-se cerca de 1 a 1,5 cm posterior à narina. A junção entre o septo nasal e a cartilagem alar superior forma um ângulo de 10 a 15 graus no nariz (JONES *et al.*, 1988; NIGRO *et al.*, 2009). O *isthmus nasi* está localizado de 1,65 a 2,65 cm da narina e é formado pelo orifício piriforme, pelo assoalho da cavidade nasal, pelo corpo cavernoso do septo nasal e pela cabeça da concha nasal inferior (GRYMER *et al.*, 1999).

Existe também um componente funcional exercendo influência sobre o fluxo de ar nasal na região valvar, representado pelos tecidos eréteis localizados na cabeça da concha inferior, no septo, no assoalho nasal e na região do orifício piriforme (JONES *et al.*, 1988; NIGRO *et al.*, 2009).

A rinosseptoplastia está associada à redução da área total do nariz e ao estreitamento na região da válvula nasal (KIM *et al.*, 2008). Estudos prévios com rinomanometria demonstram uma redução de até 25% na área da válvula nasal após

o procedimento (GRYMER, 1995). Considerando o risco de obstrução nasal pós-operatória, estratégias para prevenir essa complicação vêm sendo desenvolvidas. Atualmente, a rinoplastia estruturada, em que há reconstrução e reforço estrutural do nariz com enxertos, tem contribuído para evitar complicações valvares (TORIUMI, 2005).

Outra estratégia para evitar obstrução nasal pós-rinosseptoplastia seria a cirurgia de redução de conchas nasais inferiores (ZOJAJI *et al.*, 2016). Em teoria, a redução do tecido da cabeça da concha inferior restabeleceria o volume da área da válvula nasal, reduzido pelas modificações decorrentes da rinosseptoplastia (JONES *et al.*, 1988). A lei de Poiseuille indica que o fluxo através de um tubo é proporcional à quarta potência do raio ou ao quadrado da área da secção transversal de um tubo. Conseqüentemente, um aumento de 10% na área de secção transversal da passagem nasal irá resultar em um aumento de 21% no fluxo de ar através do nariz (KIM *et al.*, 2008).

Entretanto, na literatura não há evidência de que a estratégia de reduzir o volume das conchas inferiores previna obstrução nasal pós-operatória em pacientes submetidos a rinosseptoplastia sem obstrução nasal prévia. Os dois ensaios clínicos randomizados que antecederam o presente estudo em nossa linha de pesquisa apuraram o impacto da intervenção sobre as conchas nasais inferiores na qualidade de vida relacionada à obstrução nasal, medida pela versão brasileira validada da escala (*Nasal Obstruction Symptom Evaluation* (NOSE-p) (LAVINSKY-WOLFF *et al.*, 2013; DE MOURA *et al.*, 2018). No estudo publicado em 2013 (LAVINSKY-WOLFF *et al.*, 2013), randomizaram-se 50 pacientes candidatos a rinosseptoplastia. O grupo intervenção foi submetido a cauterização das conchas inferiores, enquanto o grupo controle não sofreu nenhuma intervenção sobre as conchas. Não houve diferença no escore da escala NOSE entre os grupos. Em 2018, foi publicado novo ensaio clínico, com o mesmo número de pacientes e também pesquisando a qualidade de vida relacionada à obstrução nasal, porém diferindo quanto ao tipo de intervenção realizada: dessa vez os pacientes do grupo intervenção foram submetidos a turbinectomia parcial (remoção parcial do tecido da concha inferior) (DE MOURA *et al.*, 2018). Da mesma forma que o estudo anterior, não houve diferença no escore da escala NOSE. Os estudos concluíram que até o momento não há evidência que



justifique a intervenção sobre as conchas inferiores com o objetivo de prevenir obstrução nasal pós-rinosseptoplastia.

Um aspecto pouco estudado na cirurgia das conchas inferiores concomitante a rinosseptoplastia é a sua influência sobre os SANOS. Considerando o papel central das conchas inferiores na gênese da RA, é lógico considerar que o impacto da intervenção em pacientes com diagnóstico pré-operatório de RA possa estender-se para os outros sintomas que compõem a doença, como prurido nasal, espirros, coriza e conjuntivite alérgica (MORI *et al.*, 1999). Entretanto, ainda existem poucos estudos controlados que estudem esses desfechos. Como a RA é uma doença extremamente prevalente, acometendo entre 2 a 40% da população mundial e causando um impacto econômico de até 4,5 bilhões de dólares nos Estados Unidos (BROŽEK *et al.*, 2017), torna-se essencial alternativas para seu controle adequado (BOUSQUET *et al.*, 2008). No presente estudo, a discussão se concentrará no impacto da intervenção sobre os sintomas não obstrutivos da RA.

## 2.2 RINITE ALÉRGICA

Rinite é uma inflamação da mucosa nasal que atinge até 40% da população mundial (BROŽEK *et al.*, 2017). A classificação da doença varia de acordo com diferentes autores, porém resumidamente pode-se subdividi-la em: rinite alérgica, infecciosa, autonômica, idiopática e ocupacional (DYKEWICZ e HAMILOS, 2010; SMALL *et al.*, 2018). A RA está associada a uma resposta imune a alérgenos mediada por imunoglobulina E (IgE), sendo o subtipo mais comum de rinite, atingindo de 10 a 20% população (BOUSQUET *et al.*, 2008; DYKEWICZ e HAMILOS, 2010). Casos severos de RA estão relacionados com piora na qualidade de vida, distúrbios do sono e *déficit* de capacidade laborativa (DYKEWICZ e HAMILOS, 2010). Existe uma relação importante entre RA e asma, fato confirmado pela coexistência frequente das duas doenças e pelo impacto negativo que a exacerbação de uma delas causa sobre a outra (SMALL *et al.*, 2018).

## 2.2.1 Fisiopatologia

A RA é classicamente considerada o resultado de uma alergia induzida por IgE associada a uma inflamação nasal de intensidade variável (BOUSQUET *et al.*, 2008). Na RA, células inflamatórias, incluindo mastócitos, linfócitos T CD4, linfócitos B, macrófagos e eosinófilos, infiltram a mucosa nasal a partir do contato com um alérgeno específico (SMALL *et al.*, 2018). Em indivíduos alérgicos, o subtipo de linfócito que predominantemente infiltra a mucosa nasal é o T *helper* 2 (TH2) (SMALL *et al.*, 2018). Quando em contato com o alérgeno, essas células liberam citocinas (interleucinas [IL]-3, IL-4, IL-5 E IL-13), que promovem a produção de IgE por células plasmáticas (SMALL *et al.*, 2018). A IgE específica produzida para determinado alérgeno fixa-se ao receptor fragmento cristalizável (Fc) de mastócitos que se acumulam na mucosa nasal. Quando em contato com o alérgeno específico, ocorre degranulação de mediadores (leucotrienos e histamina), desencadeando a resposta alérgica.

Uma revisão publicada por Sin e Togias em 2011 (SIN e TOGIAS, 2011), descreve os principais conceitos atuais da fisiopatologia da RA e está citada nos próximos parágrafos.

### **2.2.1.1 Sensibilização**

Os alérgenos envolvidos na produção de resposta alérgica são em sua maioria derivados de proteínas que estão no ar, como pólen, partículas fecais de ácaros, resíduos de baratas e descamação de animais.

O processo de sensibilização inicia quando células apresentadoras de antígeno (*antigen presenting cells*, APC), em geral células dendríticas, fagocitam o alérgeno e fragmentam a molécula, separando o peptídeo alérgico. Esses peptídeos se associam com uma proteína denominada molécula do complexo principal de histocompatibilidade classe 2 (MHC-2) no interior da célula, formando um complexo

denominado peptídeo-MHC-2, que será expresso posteriormente na superfície. A célula então migra para linfonodos, onde estão localizados linfócitos T CD4+ específicos que nunca antes entraram em contato com o alérgeno. O linfócito T é então ativado quando um receptor específico para o peptídeo localizado em sua superfície interage com o complexo peptídeo-MHC-2- na superfície da APC. Sob estímulo alérgico, as células T diferenciaram-se em TH2, com a participação da IL-4 no processo. Os linfócitos TH2 estimulam os linfócitos B a produzirem IgE específica para o alérgeno, através principalmente da IL-4 e da IL-13. A IgE produzida interage com mastócitos e basófilos em receptores Fc expressos em sua superfície, sensibilizando-os. Mastócitos sensibilizados acumulam-se na mucosa das vias aéreas superiores e inferiores, levando a sintomas de rinite e asma ao contato com o alérgeno específico (SIN e TOGIAS, 2011).

### 2.3 GERAÇÃO DOS SINTOMAS NASAIS

A mucosa nasal é forrada por epitélio escamoso pseudoestratificado ciliado com células caliciformes, glândulas mucosas e seromucosas que são capazes de produzir grande quantidade de muco, aprisionando partículas e umidificando o ar inalado. O excesso de muco causa rinorreia. Um sistema de vasos e capilares subepiteliais permite um grande e rápido aporte sanguíneo para a submucosa, causando ingurgitamento. Isso gera uma área ampla capaz de trocar calor e água. Porém, o influxo excessivo de sangue causa congestão nasal e sintomas obstrutivos.

As glândulas seromucosas e os vasos sanguíneos são ricamente regulados por terminações parassimpáticas e adrenérgicas provenientes do nervo vidiano. O estímulo parassimpático modulado pela acetilcolina causa produção de muco. O estímulo adrenérgico leva à vasoconstrição de vasos e à redução do volume sanguíneo, com efeito descongestionante nasal. O ingurgitamento de vasos é resultado de um baixo tônus simpáticos. Essa regulação entre sistema simpático e parassimpático é influenciada por estímulos exógenos que resultam na ativação dos sistemas e em reflexos nervosos.

Os nervos sensitivos nasais são formados predominantemente por fibras do nervo trigêmeo e fibras olfatórias. São fibras com sensibilidade a estímulos físicos e

químicos. Essas fibras estão envolvidas na gênese dos sintomas de prurido nasal e espirros (SIN e TOGIAS, 2011).

### 2.3.1 Reação alérgica e sua repercussão no nariz

O processo alérgico é dividido em uma fase precoce e uma tardia. Em indivíduos sensibilizados, minutos após o contato com o alérgeno ocorre a interação alérgeno-IgE, levando à degranulação de mastócitos e basófilos e à liberação de mediadores inflamatórios como histamina, triptase, leucotrienos e prostaglandinas. A histamina estimula os receptores H1 nas terminações nervosas, causando prurido, espirros e reflexos secretórios. Ao atuar sobre receptores H1 e H2 dos vasos sanguíneos, a histamina leva ao ingurgitamento (congestão nasal). Os leucotrienos atuam diretamente sobre receptores em vasos sanguíneos, causando congestão e secreção de muco. Os sintomas nessa fase iniciam minutos após exposição ao alérgeno e tendem a terminar dentro de uma hora.

A fase tardia tem como sintoma predominante a congestão nasal, ocorrendo em cerca de 50% das pessoas. Os sintomas tendem a ser mais brandos que os da fase precoce. Essa fase é caracterizada pelo influxo de células inflamatórias e por alterações da fisiologia nasal denominadas preparação e hiper-responsividade.

Nessa fase, as células T predominam na mucosa, atraídas por citocinas liberadas na fase aguda. As células TH2 desempenham papel central, atraindo eosinófilos através da liberação de IL-5, e outras citocinas que perpetuam o processo alérgico ao estimular a produção de IgE por linfócitos B. Os eosinófilos surgem precocemente após a exposição ao alérgeno, produzindo produtos como tromboxano, leucotrienos e fator ativador de plaquetas. Os eosinófilos ativados degranulam fatores tóxicos que causam dano ao epitélio nasal. Pequenas concentrações de um dos produtos tóxicos liberados reduzem o batimento ciliar em modelos *in vitro* e, em modelos animais, ativam receptores muscarínicos nas junções neuronais, contribuindo para hiper-responsividade.

O processo de remodelamento da mucosa pela inflamação crônica parece ser menos pronunciado na mucosa das vias aéreas superiores que nas vias aéreas inferiores, talvez pela maior capacidade de regeneração de seu epitélio (SIN e TOGIAS, 2011).

### 2.3.2 Efeito *priming* e hiper-responsividade

O efeito *priming* é um aumento na responsividade alérgica a cada nova exposição ao alérgeno, fato que se confirma clinicamente quando se observam pacientes com RA relatando sintomas mais pronunciados no final da estação do pólen que no início, apesar de as mesmas concentrações do alérgeno serem verificadas no ar. A fisiopatologia desse fenômeno poderia ser explicada pelo número cada vez maior de mastócitos e basófilos na mucosa nasal após cada exposição. Um aumento de permeabilidade ocasionado pela liberação de alguns fatores inflamatórios durante a exposição ao alérgeno facilitaria o influxo de células em um número cada vez maior. Outro fator seria que a inflamação poderia causar uma resposta exagerada, como no fenômeno da hiper-responsividade. O uso de corticoide tópico oral reduz o efeito *priming*. Apesar de não haver comprovação, tudo indica que a inflamação nasal decorrente da rinite alérgica cause uma hiper-responsividade nasal a estímulos usuais (SIN e TOGIAS, 2011).

### 2.3.3 Diagnóstico de rinite alérgica

Segundo as diretrizes propostas pela iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, denominada *ARIA Guidelines*, em 2008 (BOUSQUET *et al.*, 2008), o diagnóstico deve basear-se em sintomas clínicos e em testes diagnósticos. A história clínica é essencial para graduar a intensidade dos sintomas e acompanhar a resposta ao tratamento. Os critérios clínicos que sugerem RA são a presença de dois ou mais dos seguintes sintomas, por mais de uma hora por dia na maioria dos dias: (a) rinorreia aquosa; (b) espirros, especialmente paroxísticos; (c) obstrução nasal; (d) prurido  $\pm$  conjuntivite.

A maioria dos pacientes com rinite alérgica induzida por pólen apresenta conjuntivite alérgica, que é sugerida pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas por mais de uma hora por dia na maioria dos dias: (a) sintomas bilaterais, (b) lacrimejamento, (c) olhos vermelhos, (d) ausência de fotofobia.

Outros sintomas incluem: roncos, hiposmia leve, gotejamento pós-nasal , tosse e sedação

#### 2.3.4 Exame físico

Sinais ao exame físico que sugerem RA incluem: respiração bucal, crase transversa no dorso nasal e olheiras (SMALL *et al.*, 2018). A rinoscopia anterior pode evidenciar edema de mucosas, palidez e rinorreia aquosa (SMALL *et al.*, 2018). Pacientes com sintomas leves de RA podem ter exame físico sem alterações (BOUSQUET *et al.*, 2008).

#### 2.3.5 Testes cutâneos

Em pacientes com RA de difícil controle, a identificação do alérgeno é importante para confirmar o diagnóstico, para traçar estratégias a fim de evitar a exposição ao agente alérgico e para orientar um protocolo de dessensibilização por imunoterapia (PLATT e WULU, 2017). O *pricktest* é um teste em que um antígeno é administrado na epiderme através de uma punção, geralmente na região flexora do antebraço ou nas costas. São realizados também punções de controles negativos (sem antígeno) e controles positivos para comparação. Verifica-se a reação alérgica cutânea local após cerca de 15-20 minutos. Testes intradérmicos são realizados administrando uma dose pequena de antígenos com uma agulha na derme. É um teste mais sensível, além de gerar informações quantitativas que orientam imunoterapia, porém tem maior risco de efeitos colaterais, é mais caro e desconfortável (PLATT e WULU, 2017). Os testes cutâneos têm a limitação de não poderem ser utilizado em pessoas com dermatografismo, eczema severo ou naqueles que não podem suspender medicações que interferem no resultado do exame, como usuários de anti-histamínicos (PLATT e WULU, 2017).

### 2.3.6 Testes *in vitro*

Testes *in vitro* são realizados por imunoensaio, quantificando a concentração de IgE sorológica específica que se liga a determinado alérgeno. É um teste mais seguro, porém, menos sensível que os testes cutâneos, com a vantagem de não ser necessário interromper medicações para sua realização. O primeiro teste *in vitro* desenvolvido foi o *radio allerge sorbent test* (RAST), em que os anticorpos do soro coletado entram em contato com alérgenos fixos em uma base (partícula imunoabsorvente). A partícula imunoabsorvente combina-se com o anticorpo IgE específico, formando um complexo imune. Os imunocomplexos que permanecem após um processo de lavagem permitem quantificar a IgE específica (PLATT e WULU, 2017). Existem métodos mais novos que o RAST, em que reações enzimáticas são utilizadas para produzir uma reação quimioluminescente, calorimétrica ou fluorimétrica, que será lida de maneira automática. Os testes *in vitro* fornecem informações quantitativas que se correlacionam com a severidade dos sintomas e que podem orientar imunoterapia.

### 2.3.7 IgE total

A dosagem de IgE total pode fornecer informações clínicas importantes (PLATT e WULU, 2017). Quando a IgE total é baixa, há pequena probabilidade de IgE específica *in vitro* ser positiva. Entretanto, é possível haver baixos níveis de IgE total e haver resultado positivo nos testes *in vitro* específicos (PLATT e WULU, 2017).

### 2.3.8 Rinite alérgica local

Ocorre em pacientes com sintomas de RA porém com testes cutâneos e *in vitro* normais e com história clínica compatível de sensibilização prévia a alérgenos (HOYTE e NELSON, 2018). Esses pacientes têm teste de provocação nasal positivo e/ou presença de IgE nas secreções nasais (HOYTE e NELSON, 2018).

### 2.3.9 Classificação ARIA

#### **2.3.9.1 Intermitente ou persistente**

Em 2001, o ARIA *Guidelines* (BOUSQUET *et al.*, 2001) revisou a classificação de RA, previamente subdividida em perene e sazonal. A rinite perene estaria mais frequentemente relacionada a alérgenos presentes em ambientes fechados, como poeira doméstica, mofo, baratas e descamação de animais domésticos. A rinite sazonal estaria relacionada a alérgenos encontrados em locais abertos, como pólen. Entretanto, a classificação anterior falhava em alguns aspectos, entre eles: em algumas localidades, o pólen e o mofo são perenes e não sazonais; a maioria dos pacientes são expostos a vários alérgenos, portanto têm sintomas o ano todo; devido ao efeito *priming*, muitos pacientes apresentam sintomas mesmo com níveis baixos de pólen, que, por estar presente o ano inteiro, acarreta uma reação inflamatória de baixa intensidade permanente. Para corrigir essas limitações, foi estabelecida uma nova classificação, subdivida em persistente e intermitente. Fica claro que persistente não é sinônimo de perene e intermitente não é sinônimo de sazonal. Considerando o número de dias por semanas em que há presença de sintomas de RA ou o número consecutivo de semanas com sintomas, subdivide-se:

- Intermitente: Sintomas presentes em menos de 4 dias por semana ou em menos de 4 semanas consecutivas.
- Persistente: Sintomas presentes em mais do que 4 dias por semana ou em mais do que 4 semanas consecutivas.

#### **2.3.9.2 Severidade de sintomas**

As repercussões na qualidade de vida de pacientes com RA ultrapassam os sintomas cardinais que definem a doença, como rinorreia, espirros, prurido, obstrução nasal e conjuntivite alérgica. Pacientes frequentemente relatam distúrbios do sono e dificuldades laborativas ou escolares. A classificação considera a intensidade em duas: leve e moderada/severa. Aparentemente, dividir em três categorias tornaria



mais complexo o raciocínio clínico e não levaria a modificações na abordagem terapêutica (BOUSQUET *et al.*, 2008). É considerado como leve o paciente que não apresentar os sintomas a seguir:

- Sono alterado;
- Dificuldade nas atividades diárias, recreativas e esportivas;
- Dificuldades escolares ou laborativas;
- Sintomas presentes, mas que não atrapalham.

É considerado moderado ou grave o paciente que apresentar um ou mais dos seguintes sintomas:

- Sono alterado;
- Dificuldade nas atividades diárias, recreativas e esportivas;
- Dificuldades escolares ou laborativas;
- Sintomas presentes que atrapalham.

### 2.3.10 Tratamento

O tratamento para RA baseia-se no alívio sintomático (SMALL *et al.*, 2018). Opções terapêuticas incluem controle ambiental, corticosteroide nasal tópico, irrigação nasal com solução salina, anti-histamínicos orais e tópicos nasais, antagonistas de receptores de leucotrienos, e imunoterapia (SMALL *et al.*, 2018).

### 2.3.11 Controle ambiental

Segundo Krause (2014), o controle ambiental é realizado em dois níveis: prevenção primária e prevenção secundária. Prevenção primária consiste em prevenir a sensibilização a determinados alérgenos para que uma resposta imune exagerada não ocorra na exposição futura a esses agentes. A prevenção primária tem como objetivo prevenir a atopia. A prevenção secundária tem como objetivo evitar a

exposição a alérgenos que sabidamente despertam sintomas em pacientes já atópicos (KROUSE, 2014).

### 2.3.12 Prevenção primária

Uma revisão ampla realizada por Matheson *et al.* não evidenciou menor risco de desenvolvimento de RA em pacientes com amamentação materna exclusiva até os 4 meses (MATHESON *et al.*, 2012). Entretanto, esse tema continua controverso, sendo necessários novos estudos prospectivos bem controlados para sua elucidação (KROUSE, 2014).

Em relação à hipótese de a exposição a animais domésticos sensibilizar ou reduzir o risco para atopia, os resultados não foram conclusivos (KROUSE, 2014). A prevenção à exposição precoce a ácaros da poeira domiciliar evidenciou melhora temporária aos 2 anos de idade, porém sem melhora a longo prazo (WIJGA *et al.*, 2014).

### 2.3.13 Prevenção secundária

É recomendável evitar a exposição à descamação de animais domésticos através da remoção do animal do ambiente (MIMS e BIDDY, 2013; KROUSE, 2014). Entretanto, essa medida de maneira geral não é realizada, sendo mais efetiva a recomendação de banhos duas vezes por semana para redução da quantidade de alérgeno presente no animal (KROUSE, 2014).

Em relação à poeira doméstica, medidas para reduzir seus níveis incluem: encapar a roupa de cama com materiais impermeáveis e utilizar acaricidas e filtros de ar (*high-efficacy particulate air* [HEPA]) (KROUSE, 2014). Em revisão sistemática, Nurmatov *et al.* (NURMATOV *et al.*, 2012) encontraram redução da carga de poeira doméstica principalmente com uso de acaricidas; porém, o resultado deve ser avaliado com cautela, já que os ensaios clínicos disponíveis não têm um rigor metodológico adequado. O uso de múltiplas intervenções (encapar roupas de cama, utilizar acaricidas, lavar roupas de cama em altas temperaturas) parece ter impacto

maior sobre a redução do alérgeno e dos sintomas nasais de alergia que medidas isoladas (KROUSE, 2014).

#### 2.3.14 Tratamento farmacológico

Nesta revisão, enfatizamos as recomendações práticas para o tratamento da RA publicadas em 2015 pela Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço (SEIDMAN *et al.*, 2015).

##### **2.3.14.1 Corticosteroides nasais tópicos**

Os corticosteroides tópicos são as medicações de escolha para o tratamento inicial da RA, devido à sua eficácia, à sua superioridade em relação a outras drogas e à sua segurança. Os corticosteroides nasais tópicos (CNT) modulam diretamente a fisiopatologia da RA, reduzindo a presença de mediadores e citocinas e inibindo o recrutamento de basófilos, eosinófilos, neutrófilos e mononucleares nas secreções nasais. A medicação melhora os sintomas de rinorreia, prurido, espirros e obstrução nasal em crianças e adultos, melhorando a qualidade de vida e o sono dos pacientes. Não há diferença de eficácia entre os tipos de CNT disponíveis, sendo que o início de ação varia entre 3-5 horas até 36 horas após o começo do tratamento. A eficácia é alcançada após cerca de uma semana e, caso não haja nenhuma resposta, pode-se assumir que seu uso será inefetivo. Há melhora também na conjuntivite alérgica e no controle de asma com o uso da medicação. Os CNT são superiores aos anti-histamínicos orais e aos antagonistas de leucotrienos para controle de sintomas nasais, incluindo obstrução nasal, porém com ação mais demorada que a dos anti-histamínicos tópicos. Os efeitos colaterais mais comuns são ressecamento, irritação local e epistaxe, que podem afetar até 20% dos pacientes após 1 ano de uso. Em relação à ação sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, não há evidência de supressão nas diversas formulações, com exceção da betametasona, que, segundo alguns estudos demonstram, pode causar supressão do eixo (SEIDMAN *et al.*, 2015).

O impacto sobre o crescimento em crianças foi investigado por estudos controlados utilizando instrumentos de alta precisão como *knemometry* (mede a distância entre o joelho e o calcanhar com alta precisão) para medidas a curto prazo e estadiômetro (mede a altura com acurácia) para medidas anuais. Budesonida levou à redução da velocidade de crescimento em ensaio clínico duplo-cego randomizado placebo controlado (WOLTHERS e PEDERSEN, 1993). Furoato de fluticasona, proprionato de fluticasona, triancinolona acetona não reduziram a velocidade de crescimento após 2 semanas de uso (GRADMAN *et al.*, 2007). Estudos anuais com avaliação com estadiômetro evidenciaram redução de crescimento com uso de dipropionato de beclometasona, porém não evidenciaram redução com furoato de fluticasona e fluorato de mometasona (SCHENKEL *et al.*, 2000; ALLEN *et al.*, 2002). Na prática clínica, por segurança, recomenda-se a prescrição de medicações que não tenham evidência de retardo de crescimento, quando utilizadas em crianças (SEIDMAN *et al.*, 2015).

#### **2.3.14.2 Anti-histamínicos orais**

Os anti-histamínicos orais têm eficácia nos sintomas de prurido, espirros, coriza e obstrução nasal. Ainda que não sejam tão eficazes quanto o CNT, têm utilidade no tratamento dos pacientes com sintomas leves a moderados e a vantagem de serem menos custosos e terem ação mais rápida (SEIDMAN *et al.*, 2015). Seu mecanismo de ação é baseado no bloqueio de receptores H1 de histamina, sendo subdivididos em de primeira e segunda geração. Os anti-histamínicos de primeira geração têm ação antimuscarínica, causando ressecamento de mucosas. Por serem lipofílicos, atravessam a barreira hematoencefálica, levando a sonolência (SEIDMAN *et al.*, 2015). Devido ao menor potencial de efeitos colaterais, os anti-histamínicos de segunda geração têm uso preferencial (SEIDMAN *et al.*, 2015). A eficácia dos anti-histamínicos aumenta quando utilizados de maneira contínua, porém são úteis também quando administrados ocasionalmente em pacientes com sintomas intermitentes. Pacientes que não obtiverem melhora de sintomas com um determinado anti-histamínico de segunda geração podem ter melhora com outro da mesma categoria (SEIDMAN *et al.*, 2015).

### **2.3.14.3 Anti-histamínicos tópicos**

Existem dois anti-histamínicos tópicos de segunda geração com eficácia similar aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA): azelastina e olopatadine (SEIDMAN *et al.*, 2015). Em comparação com os anti-histamínicos orais, os tópicos oferecem maiores concentrações locais com menores efeitos colaterais, com a mesma eficácia comparada à das preparações orais para todos os sintomas de RA, e com a vantagem de ter um tempo de ação mais rápido, além de eficácia superior em relação à obstrução nasal (SEIDMAN *et al.*, 2015). A revisão dos ARIA *Guidelines* de 2016 (BROŽEK *et al.*, 2017) recomenda a utilização preferencialmente de CNT como primeira linha de tratamento da RA, pois há evidência de que há melhor controle de alguns sintomas nasais e menores efeitos colaterais com CNT do que com anti-histamínicos nasais tópicos. Porém, ainda conforme a diretriz ARIA 2016, a diferença entre os dois tipos de medicamento é pequena, podendo a escolha basear-se no preço ou em preferências individuais. Os efeitos colaterais mais comuns são gosto amargo, epistaxe, dores de cabeça e irritação local (SEIDMAN *et al.*, 2015). Gosto amargo é relatado por 2 a 18% dos pacientes. Entre 0 a 0,2% dos pacientes usuários de CNT relatam gosto amargo (HAMPEL *et al.*, 2010).

### 2.3.15. Outras formas de tratamento

#### **2.3.15.1 Antagonistas de receptor de leucotrienos**

Leucotrienos são gerados pelo metabolismo do ácido aracdônico, pela via da lipoxigenase, presente na resposta inflamatória (WEI, 2016). Montelukaste é o único antagonista do receptor de leucotrienos aprovado pelo FDA para tratamento de RA (SEIDMAN *et al.*, 2015). A medicação bloqueia os receptores de leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> E LTE<sub>4</sub>, que são peptídeos produzidos por basófilos, eosinófilos e mastócitos ativados (WEI, 2016). Há evidência de que montelukaste seja mais eficaz que placebo em estudos controlados, porém menos eficaz que CNT e tão eficaz ou menos que anti-histamínicos orais (SEIDMAN *et al.*, 2015). Entretanto, como tradicionalmente é

uma medicação de custo mais alto, não é primeira escolha para tratamento de RA. Existe evidência de que a medicação melhore os sintomas de asma e rinite, sendo uma indicação para portadores de ambas as doenças (SEIDMAN *et al.*, 2015; WEI, 2016).

### 2.3.16 Irrigação nasal com soro fisiológico

Segundo a *Cochrane Database of Systematic Reviews* de 2017 (HEAD *et al.*, 2018), existe evidência de baixa qualidade de que irrigação nasal com solução salina melhore sintomas de RA. Em revisão sistemática, Hermelingmeier *et al.* (2012) recomendam que a irrigação nasal com solução salina isotônica pode ser utilizada como tratamento complementar em pacientes com RA, pois tem poucos efeitos colaterais, é bem tolerada, fácil de realizar e apresenta baixo custo.

### 2.3.17 Imunoterapia

A imunoterapia consiste em administrar doses controladas e repetitivas de alérgeno a pacientes com RA comprovada pela história e exame específico, induzindo a tolerância ao alérgeno ofensor (SEIDMAN *et al.*, 2015). É um tratamento “modificador de doença” (PFAAR *et al.*, 2014). A administração de extratos alérgicos produz anticorpos bloqueadores específicos, células indutoras de tolerância e mediadores (PFAAR *et al.*, 2014). Isso previne futuras exacerbações da resposta imune induzida por alérgenos, bloqueia o sistema imune específico e atenua a resposta inflamatória tecidual (PFAAR *et al.*, 2014). Os extratos de alérgenos são apresentados ao sistema imune pela via subcutânea ou sublingual. O extrato então será levado por APCs até os linfonodos, ao mesmo tempo em que se formam imunocomplexos compostos pelo alérgeno e por anticorpos IgE, com ativação de mastócitos (PFAAR *et al.*, 2014). De acordo com o *Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases* (PFAAR *et al.*, 2014), o mecanismo da imunoterapia estaria relacionado a:

- Ativação de novos anticorpos e impulso nos já existentes, causando bloqueio à resposta imune induzida pelo complexo alérgeno-anticorpo. Algumas imunoglobulinas G são capazes de evitar a ligação do complexo IgE-alérgeno a células B.
- Ativação de células T que inibem tanto a ativação de células B por células T quanto a resposta específica das células T a alérgenos. Essas células liberam IL-10 e *transforming growth factor* beta (TGF-B), reduzindo a inflamação local.
- Indução de mediadores e citocinas que atenuam a reação inflamatória local, principalmente IL-10 e TGF-B.

A decisão de realizar imunoterapia exige discussão ampla com o paciente, devido aos efeitos colaterais, ao custo e ao tempo de tratamento. Tanto a via subcutânea quanto a sublingual são eficazes para a melhora de sintomas de RA (SEIDMAN *et al.*, 2015). Foi relatada uma taxa de reações sistêmicas entre 0,06% a 0,9% para via subcutânea e de 0,056% para via sublingual. Devido a riscos potencialmente graves, a via subcutânea deve ser realizada em consultório médico sob supervisão, para que o paciente possa ser observado por cerca de 30 minutos após a administração (SEIDMAN *et al.*, 2015). A medicação sublingual pode ser realizada no domicílio (SEIDMAN *et al.*, 2015).

A revisão do ARIA *Guidelines* publicada em 2010 (BROZEK *et al.*, 2010) recomenda imunoterapia subcutânea para adultos sensibilizados para poeira doméstica, com evidência de qualidade moderada para uso em pacientes com sintoma sazonal e evidência de baixa qualidade em pacientes com sintoma intermitente. O *Guidelines* recomenda imunoterapia subcutânea para crianças com sintomas sazonais, considerando baixa qualidade de evidência. Em relação à via sublingual, há recomendação para o uso em adultos sensíveis a pólen e poeira doméstica, com benefício maior para pacientes com sintomas sazonais (BROZEK *et al.*, 2010). Em crianças, há recomendação para imunoterapia sublingual para pacientes sensíveis a pólen, com evidência de qualidade moderada. Para poeira doméstica, há recomendação com evidência considerada de muito baixa qualidade (BROZEK *et al.*, 2010).

Existem algumas metanálises comparando a eficácia das duas vias. A metanálise publicada por Di Bona et al. (DI BONA *et al.*, 2012), encontraram melhora discreta de sintomas nasais na via subcutânea; porém, os autores consideram que ainda faltam evidências mais robustas para definir a superioridade dessa via. Chelladurai *et al.* (2013) encontraram também superioridade em sintomas alérgicos nasais e conjuntivite alérgica com a via subcutânea, além de uma evidência de baixa qualidade de melhora de asma.

Classicamente, imunoterapia é alternativa para pacientes com RA que falharam com terapia farmacológica (SEIDMAN *et al.*, 2015). Entretanto, pacientes com resposta parcial poderiam se beneficiar da terapia, pois é o único tratamento capaz de alterar a história natural da doença. Estudos são necessários para determinar o impacto econômico da imunoterapia e o custo-efetividade do tratamento em relação ao tratamento tradicional da RA.

## 2.4 ANATOMIA E FISIOLOGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES

### 2.4.1 Anatomia, histologia e fisiologia

Smith *et al.*, em estudo intitulado *The inferior turbinate an autonomic organ* (SMITH *et al.*, 2018), revisaram a anatomia, a fisiologia e o funcionamento do sistema nervoso autônomo da concha nasal inferior.

A concha nasal inferior é composta por uma estrutura óssea recoberta por tecido mole, formada principalmente por epitélio respiratório (Fig1). A forma dobrada da concha possibilita aumentar a área de mucosa nasal em até 200 cm<sup>2</sup>. Histologicamente, a cavidade nasal é forrada por uma mucosa de epitélio pseudoestratificado colunar (respiratório) contendo células caliciformes, células ciliadas e células basais. As células ciliadas movem mecanicamente o muco que recobre o epitélio. Células caliciformes produzem secreções que se juntam ao muco. Abaixo da membrana basal do epitélio, localiza-se a submucosa, onde é produzida a maior parte das secreções do nariz e onde estão presentes os mediadores



inflamatórios e o sistema nervoso autonômico que controla a fisiologia nasal (SMITH *et al.*, 2018).

O funcionamento do sistema nervoso autonômico simpático e parassimpático desempenha importante papel no controle da função das conchas nasais inferiores.

O sistema parassimpático origina-se no núcleo salivar superior no mesencéfalo e dirige-se até o osso temporal no gânglio geniculado, de onde emerge com o nome de petroso superficial maior. Esse nervo passa pela base anterior do crânio e pelo espaço pterigomaxilar e faz sinapse com o gânglio esfenopalatino. Os neurônios pós-sinápticos entram na cavidade nasal pelo forâmen esfenopalatino e distribuem-se na mucosa e submucosa. As fibras pós-ganglionares contêm acetilcolina e outros mediadores que, quando estimulados, atuam sobre receptores muscarínicos, resultando em secreção glandular e vasodilatação, manifestando-se clinicamente como rinorreia e congestão nasal (SMITH *et al.*, 2018).

O sistema simpático origina-se no hipotálamo, deixando o sistema nervoso central na espinha cervical e realizando sinapse com a cadeia ganglionar cervical superior. As fibras pós-ganglionares viajam junto com fibras do plexo carotídeo no canal pterigoide, onde se combinam com fibras parassimpáticas do nervo facial para formar o nervo vidiano. As fibras simpáticas inervam a mucosa e a submucosa diretamente sem fazer sinapse com o gânglio esfenopalatino. Quando estimuladas, essas fibras liberam norepinefrina, o que resulta em vasoconstrição e redução da resistência nasal (SMITH *et al.*, 2018).

A concha inferior apresenta uma grande quantidade de receptores adrenérgicos  $\beta_2$  e  $\alpha_1$  em glândulas da submucosa. Na musculatura em volta dos vasos sanguíneos, há predomínio de receptores  $\alpha_{1a}$  e  $\alpha_{2c}$ .

Os receptores muscarínicos M1, M2, M3, M4 e M5 estão presentes em glândulas, artérias, veias e epitélio da concha inferior, sendo o M3 o receptor mais atuante na função da concha nasal inferior

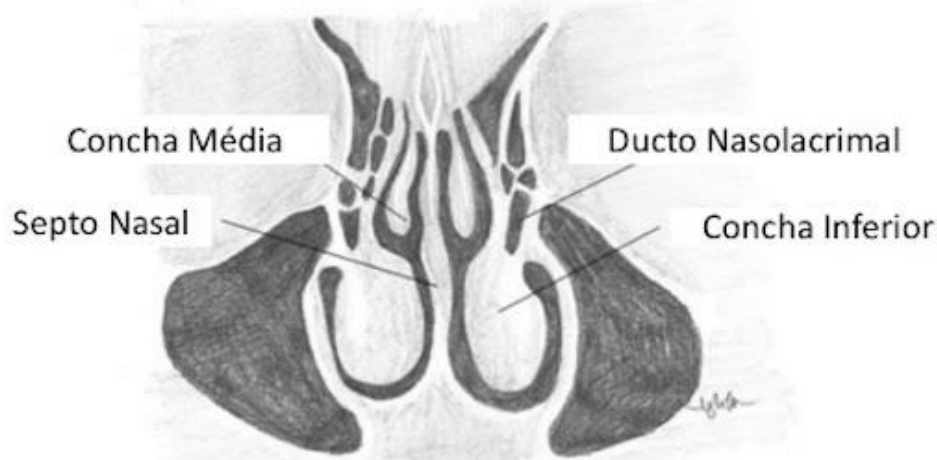


Fig. 1 Corte coronal evidenciando as conchas nasais inferiores. Retirado de *Smith et al.* (SMITH *et al.*, 2018).

#### 2.4.2 Função das conchas nasais inferiores

Define-se a resistência ao fluxo aéreo como a oposição ao fluxo causada por forças de fricção. A força está diretamente relacionada com o tamanho das conchas nasais inferiores. A resistência reduz a velocidade do fluxo laminar dentro da cavidade nasal, causando turbilhonamento e possibilitando mais tempo de contato com a mucosa nasal. Esse contato é essencial para o aquecimento, a umidificação e a filtração do ar inalado. Um nariz saudável contribui com 90% do calor e da umidade necessários para garantir as condições ideais do ar que entrará em contato com a mucosa alveolar. Somente as conchas nasais inferiores são responsáveis por cerca de 16% desse total (SMITH *et al.*, 2018).

A resistência ao fluxo expiratório também é influenciada pelas conchas nasais inferiores, sendo importante para que o ar inalado permaneça o tempo necessário para que as trocas gasosas sejam realizadas de maneira satisfatória nos alvéolos (SMITH *et al.*, 2018).

A secreção mucosa produzida pelas células caliciformes na submucosa nasal tem importância na filtração do ar inalado. A lâmina de muco que está sobre o epitélio aprisiona essas partículas, que são então removidas pelo batimento ciliar em direção

à orofaringe e à rinofaringe. A cabeça da concha nasal inferior, por estar localizada na área da válvula interna (área mais estreita da cavidade nasal), retém uma parcela grande da quantidade do total de partículas filtradas. As fibras parassimpáticas controlam a produção de muco, principalmente nas conchas inferiores, causando aumento de produção quando estimuladas.

Imunologicamente, a concha nasal desempenha papel central, pois é o primeiro local da cavidade nasal a entrar em contato com patógenos e irritantes trazidos pelo ar inalado. Existe uma ligação entre os sistemas imune e autonômico na concha nasal inferior, o que explica clinicamente a congestão nasal e a secreção em infecções de via aérea superior. Citoquinas produzidas na resposta inflamatória estimulam fibras simpáticas e parassimpáticas, que atuam sobre as células inflamatórias, fechando uma alça de *feedback* entre os sistemas imune e neural. Clinicamente, essa relação comprova-se por uma tendência maior de infecções em pacientes com alteração do sistema nervoso autonômico (SMITH *et al.*, 2018).

O espirro é um mecanismo protetor do nariz à inalação de partículas potencialmente lesivas à via aérea baixa. Após o irritante entrar em contato com a mucosa nasal, fibras aferentes do trigêmeo levam o estímulo até o sistema nervoso central, que enviará sinais eferentes para as musculaturas abdominal, intercostal e faríngea, que expulsam o agente irritante da cavidade nasal (SMITH *et al.*, 2018).

#### 2.4.3 Rinite alérgica e conchas nasais inferiores

O epitélio da mucosa das conchas nasais inferiores é local central nas reações mediadas por IgE e na eosinofilia relacionadas à RA (MORI *et al.*, 1999). A reação alérgica contínua causa espessamento do epitélio e da membrana nasal da concha inferior, além de poder levar a metaplasia escamosa e desnudamento epitelial (LUKKA *et al.*, 2018). A inflamação persistente gera uma deposição de colágeno associada a uma hipertrofia glandular, causando um espessamento permanente do mucoperiósteo (DOWNS, 2017). Essas alterações, somadas a um ingurgitamento dos sinusoides, aumentam o volume da concha nasal inferior (LUKKA *et al.*, 2018).

Berger *et al.* (2006) estudaram a histologia de conchas nasais inferiores normais e hipertróficas, encontrando um espessamento da mucosa na porção medial da concha inferior e um alargamento da lâmina própria. O mesmo autor em 2000 (BERGER *et al.*, 2000), estudando conchas com hipertrofia compensatória (localizadas em fossas nasais contralaterais a desvios septais), encontrou um aumento na espessura óssea ao invés da mucosa.

Schmidt *et al.* (2001) estudaram biopsias de conchas nasais inferiores em pacientes com hipertrofia de conchas nasais inferiores devido a RA, rinite vasomotora ou hipertrofia compensatória causada por desvio septal em fossa nasal contralateral. Segundo o estudo, nos pacientes com diagnóstico de RA, a causa da redução da patência nasal era principalmente edema intersticial. Entretanto, Lukka *et al.* (2018), não encontraram edema intersticial severo em nenhuma biopsia intraoperatória de pacientes com hipertrofia de conchas nasais inferiores e RA que estavam sendo submetidos a cirurgia das conchas nasais inferiores.

Em relação ao papel do sistema nervoso autônomo, estudos mostraram que o número de fibras nervosas na concha nasal inferior de pacientes com RA é significativamente maior. A maior riqueza de fibras autonômicas foi encontrada no epitélio, subepitélio e nas regiões glandulares e vasculares da submucosa (SMITH *et al.*, 2018). O neuropeptídeo tirosina, envolvido em vasoconstrição mucosa, também foi encontrado em grandes quantidades no subepitélio e na submucosa, o que evidencia o aumento da inervação e de seus mediadores na tentativa de reduzir a congestão mucosa presente na RA (SMITH *et al.*, 2018).

Existe uma tendência maior ao aumento de volume da concha inferior na RA, em comparação com as conchas médias e superiores. Qualquer aumento de volume na região da cabeça da concha inferior impacta significativamente o fluxo aéreo nasal, já que está localizada na área da válvula nasal interna (local de maior resistência) (ZOJAJI *et al.*, 2016). A chamada hipertrofia compensatória da concha inferior encontrada em pacientes com desvio septal contralateral poderia ser explicada como uma tentativa de manter a umidificação e o aquecimento do ar. A redução do fluxo aéreo garantiria o tempo de contato do ar com a mucosa necessário para esse objetivo (BERGER *et al.*, 2000). A redução da patência nasal dificulta o *clearance* de secreções, levando a estase de muco e ao aumento da resposta inflamatória local (LUKKA *et al.*, 2018).

Apesar da alta prevalência da hipertrofia de conchas nasais inferiores, a forma de graduar a hipertrofia ainda é controversa. Camacho *et al.* (2015) classificaram a severidade da hipertrofia nasal de acordo com a porcentagem que a cabeça da concha nasal ocupa no total do espaço da via aérea nasal. Graduaram a hipertrofia em quatro categorias: 1 [0-25% da área nasal], 2(25-50% da área nasal), 3 [50-75% da área nasal] e 4 [75-100% da área nasal]. Previamente, Yañez e Mora (2008), categorizaram o grau de hipertrofia da concha inferior em relação à sua espessura e comprimento. A espessura foi subdividida em três níveis (a, b e c) de acordo com a ocupação da fossa nasal: subnível a, a concha nasal está totalmente retraída; subnível b, a concha ocupa até a metade da fossa nasal; subnível c, a concha nasal ocupa mais da metade da fossa nasal, encostando no septo. O comprimento também foi subdividido em três níveis, levando em consideração a distância para o arco coanal: subtipo a, a concha não alcança o arco coanal; subtipo b, a concha alcança, mas não ultrapassa, o arco coanal; e subtipo c, a concha ultrapassa o arco coanal.

## 2.5 CIRURGIA DAS CONCHAS NASAIS INFERIORES

A intervenção cirúrgica para redução do volume das conchas nasais inferiores tem sido amplamente realizada por otorrinolaringologistas com o objetivo de aumentar a patência das fossas nasais e aliviar sintomas nasais obstrutivos. Desde o primeiro procedimento, realizado por Hartmann no início do século 20, foram realizadas diversas modificações na técnica cirúrgica e no instrumental utilizado (BERGMARK e GRAY, 2018).

As técnicas utilizadas são diversas e, apesar de não haver clareza de qual é a ideal, a maioria dos autores concorda que ressecções agressivas com redução total ou quase total da concha devem ser substituídas por técnicas mais conservadoras, preservando assim a maior parte da mucosa da concha (VEIT *et al.*, 2017).

O objetivo do procedimento é melhorar o fluxo de ar mas manter as funções fisiológicas como o aquecimento e a umidificação do ar inalado (DI RIENZO BUSINCO *et al.*, 2014). Com esses cuidados, há menor probabilidade de formação de crostas, sangramentos, ressecamento nasal e da temida síndrome do nariz vazio (sintomas de obstrução nasal e ressecamento sem evidência anatômica de causas obstrutivas) no

pós-operatório (VEIT *et al.*, 2017). Além disso, a escolha da técnica também deve considerar o custo da tecnologia a ser utilizada, pois alguns métodos mais modernos, como laser e *Coblation*, oneram significativamente o método.

As indicações mais comuns para intervenção de conchas inferiores são: pacientes com obstrução nasal decorrente de hipertrofia das conchas nasais inferiores que não obtiveram melhora após ao menos 3 meses de tratamento com CNT (SALZANO *et al.*, 2009); pacientes com hipertrofia unilateral compensatória decorrente de desvio septal contralateral (BERGER *et al.*, 2000); e pacientes submetidos a rinosseptoplastia estética com ou sem hipertrofia das conchas nasais em que a redução do volume da concha restabeleceria a patência nasal reduzida pelo estreitamento da pirâmide óssea e do terço médio nasal decorrente da rinosseptoplastia (DE MOURA *et al.*, 2018).

### 2.5.1 Técnicas a frio

As técnicas a frio são as que utilizam instrumentos que não emitam calor ou obtenham reduções volumétricas da mucosa com altas temperaturas.

A lateralização das conchas inferiores é a técnica mais conservadora de intervenção da concha e foi inicialmente desenvolvida por Killian para substituir as ressecções de Hartman, que causavam ressecamento e formação de crostas (AKSOY *et al.*, 2010). A lateralização consiste em realizar uma fratura no osso do corneto em direção lateral, ampliando a patência nasal sem causar lesões nas mucosas. Apesar do baixo risco de alterar a fisiologia nasal, essa técnica acarreta um pequeno aumento na patência nasal, havendo risco de nova medialização da concha no futuro (CHHABRA e HOUSER, 2011).

A turbinectomia parcial consiste em ressecar uma porção da concha inferior, mantendo parte do volume mucosa intacto. Existem técnicas em que se poupa a cabeça da concha, com o intuito de manter a umidificação do ar, outras em que se mantém a porção posterior para evitar sangramentos, e outras em que se combinam as duas técnicas (BERGMARK e GRAY, 2018).

A ressecção submucosa (turbinoplastia) é uma forma de redução de volume a frio que poupa a maior parte da mucosa medial da concha. Consiste em confeccionar um retalho com a mucosa medial, que será preservada para manter as propriedades fisiológicas da mucosa, enquanto resseca-se a porção óssea e a mucosa lateral. O retalho é então lateralizado ao fim do procedimento para cobrir as regiões traumatizadas e assim reduzir a chance de formação de crostas (BERGMARK e GRAY, 2018). Hoje existe uma série de variações da técnica clássica, como ressecção submucosa com microdebridador e cauterização do tecido cavernoso submucoso. Apesar de utilizarem instrumentação elétrica e às vezes ablação térmica, essas variações mantêm a filosofia de preservar a mucosa medial da concha inferior.

### 2.5.2 Técnicas térmicas

As técnicas ditas “quentes” reduzem o volume do tecido da concha através de lesões térmicas sobre a submucosa, causando necrose de coagulação (SALZANO *et al.*, 2009). As mais utilizadas são eletrocauterização, radiofrequência e laser.

A eletrocauterização é realizada diretamente sobre a mucosa ou submucosa. Pode ser realizada com cautério monopolar ou bipolar, atingindo temperaturas de até 800 °C, o que leva a importante dano ao tecido (SALZANO *et al.*, 2009).

A radiofrequência reduz o volume através de agitação iônica tecidual, causando necrose na submucosa, com temperaturas variando entre 60 a 90 °C, o que evita lesões nos tecidos ao redor. Uma fibrose é então formada na submucosa, o que leva a mucosa a aderir-se ao periósteo, reduzindo a circulação sanguínea. A contração da ferida leva à redução do volume da mucosa e de toda a concha inferior, sem maiores lesões sobre a mucosa sobrejacente (SALZANO *et al.*, 2009).

O uso de laser em cirurgias de conchas inferiores popularizou-se nos anos 90, havendo hoje seis opções disponíveis: CO<sub>2</sub>, diodo, *neodymium-yttrium aluminium garnet* (Nd:YAG), *potassium-titanyl phosphate* (KTP), argônio e *aluminium garnet* (Ho:YAG) (CHHABRA e HOUSER, 2011). Cada laser tem uma profundidade de atuação diferente, apresentando os seguintes benefícios: hemostasia mais eficiente, menor dor pós-operatória e cicatrização melhor (CHHABRA e HOUSER, 2011). O objetivo do uso dessa tecnologia seria evitar danos extensos na mucosa e exposição

óssea, induzindo fibrose e reduzindo o volume da concha e conseqüentemente sua área de exposição. A vaporização pode ser realizada de diversas técnicas: linearmente, em forma de listas sobre a mucosa, ou apenas na região anterior e inferior (CHHABRA e HOUSER, 2011).

### 2.5.3 *Coblation*

O termo *Coblation* significa *controlled ablation* e consiste em um processo de dissolução de tecidos moles por ionização sem uso de calor utilizando um bipolar de alta frequência. A técnica teoricamente causaria menos dor, sendo especialmente útil em pacientes pediátricos (CHHABRA e HOUSER, 2011).

### 2.5.4. Evidências e estudos comparando diferentes técnicas

Não existe consenso sobre o melhor método cirúrgico para abordagem da concha (VEIT *et al.*, 2017). A literatura é escassa em ensaios clínicos com rigor metodológico que possam indicar a superioridade de alguma técnica de maneira contundente. Em uma revisão do Cochrane (JOSE e COATESWORTH, 2010), não foi possível selecionar nenhum ensaio clínico randomizado comparando técnicas diferentes que preenchesse todos os critérios de inclusão previstos no estudo.

Pessàli *et al.* (1999) compararam o impacto da cirurgia de conchas inferiores sobre a obstrução nasal em 482 participantes de ensaio clínico randomizado não cegado submetidos a: turbinectomia submucosa, criocirurgia, laser cautério ou turbinectomia radical. Os participantes foram seguidos por um período de 4 anos. Houve melhora significativa para todas as técnicas em relação a sintomas obstrutivos. A turbinectomia radical teve maior impacto sobre a obstrução, porém maior incidência de crostas e sangramento, além de reduzir significativamente o transporte mucociliar. A ressecção submucosa com fratura lateral teve o melhor desempenho em uma escala de sintomas nasais que considerou obstrução nasal e secreção, além de ter promovido a normalização do transporte mucociliar. Crioterapia, laser e cauterização tiveram melhora de sintomas nasais temporariamente, porém maior quantidade de



crostas que a ressecção submucosa. Os autores recomendam a turbinectomia submucosa com preservação de retalho medial associada a fratura lateral como primeira escolha para redução de conchas nasais inferiores.

Chen *et al.* (2008) randomizaram 160 pacientes com hipertrofia de conchas inferiores e sintomas obstrutivos em dois grupos, sendo que um deles foi submetido a turbinectomia submucosa com retalho medial e o outro a turbinectomia submucosa com microdebridador, e seguiram os pacientes por 4 anos. Não houve cegamento. Os autores encontraram melhora de sintomas obstrutivos significativamente em ambos os grupos, porém sem diferença entre os grupos. Também não houve diferença em relação a complicações pós-cirúrgicas.

Gindros *et al.* (2010) randomizaram 60 pacientes com sintomas obstrutivos decorrentes de hipertrofia de conchas inferiores em dois grupos para avaliar o impacto de três procedimentos distintos na obstrução nasal em 6 meses de pós-operatório. Um dos grupos foi submetido a redução do volume de uma das conchas por ultrassom, e na concha inferior contralateral por *Coblation*; o outro grupo também foi submetido a redução por ultrassom em uma das conchas, porém a contralateral foi reduzida por eletrocauterização submucosa. Os dois grupos obtiveram melhora significativa dos sintomas obstrutivos em ambas fossas nasais aos 6 meses de pós-operatório, porém sem diferença significativa na melhora quando compararam-se as três técnicas. Em relação a complicações, também não houve diferença significativa.

Em estudo duplo-cego, Barhman *et al.* (2016) randomizaram 100 pacientes com hipertrofia de conchas inferiores e sintomas obstrutivos em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido a redução do volume de uma da concha inferior por turbinectomia submucosa com retalho medial, e na concha contralateral foi realizada ressecção submucosa por microdebridador. O segundo grupo foi submetido a cauterização submucosa em uma das conchas, e a ressecção submucosa por microdebridador na concha contralateral. O objetivo do estudo era comparar o impacto das três técnicas sobre os sintomas obstrutivos e rinorreia aos 12 e 60 meses de pós-operatório, além de avaliar complicações pós-operatórias. Aos 60 meses, os pacientes submetidos a turbinectomia submucosa com retalho medial obtiveram melhores escores referentes a obstrução nasal em comparação com os grupos submetidos a cauterização e a ressecção submucosa com microdebridador ( $p < 0,001$ ) e obtiveram menores taxas de cirurgias revisionais ( $p < 0,01$ ). A formação de crostas foi mais

comum no grupo submetido a cauterização que nos outros dois grupos ( $p < 0,01$ ). Os autores recomendam a ressecção submucosa com retalho medial como a técnica de escolha para as reduções de conchas nasais inferiores.

Bakshi *et al.* (2017) realizaram um ensaio clínico duplo-cego comparando os sintomas clínicos de rinite alérgica em 1, 6 ou 12 meses de pós-operatório em 86 pacientes com hipertrofia de conchas inferiores e diagnóstico de RA. Os participantes foram randomizados para um grupo submetido a turbinectomia por ressecção submucosa com retalho medial ou para um grupo submetido a turbinectomia por ablação por radiofrequência. Os autores encontraram melhora significativa nos sintomas obstrutivos em ambos os grupos, obtendo o melhor desempenho no grupo da radiofrequência ao 3, 6 e 12 meses. Os autores também encontraram menor queixa de crostas no grupo submetido a radiofrequência.

Em ensaio clínico unicego, Veit *et al.* (2017) randomizaram 60 pacientes com hipertrofia de conchas inferiores e desvio septal para três tipos de técnicas distintas de cirurgia das conchas inferiores associada a septoplastia: turbinoplastia anterior, ablação por radiofrequência e ablação submucosa por laser de diodo. O objetivo do estudo foi comparar a eficácia e a segurança das três intervenções sobre os sintomas nasais obstrutivos. As três técnicas apresentaram melhora significativa nos sintomas nasais obstrutivos até os três primeiros meses de pós-operatório; porém, no final do primeiro e do terceiro ano somente os grupos da turbinoplastia anterior e da ablação por radiofrequência permaneceram com melhora significativa dos sintomas obstrutivos. Quanto aos efeitos colaterais, não houve diferença significativa em relação a crostas.

Em uma metanálise, Acevedo *et al.* (2015) revisaram estudos que avaliaram desfechos de cirurgia das conchas inferiores por meio de turbinoplastia assistida por microdebridador ou ablação por radiofrequência. O desfecho principal foi a melhora de sintomas obstrutivos avaliada por meio de escala análogo visual e medidas de rinomanometria. Somente 26 estudos preencheram os critérios de inclusão, de um total de 976 inicialmente selecionados. Houve melhora significativa dos sintomas obstrutivos em ambas as técnicas cirúrgicas, bem como melhora nas medidas de volume nasal e resistência mensuradas por rinomanometria. O tempo médio de acompanhamento foi de 6 meses de pós-operatório. Não houve diferença entre as duas técnicas nos desfechos avaliados.

### 2.5.5 Síndrome do nariz vazio

O termo síndrome do nariz vazio refere-se a sintomas nasais causados por perda tecidual iatrogênica das estruturas nasais (SHAH *et al.*, 2016). Em geral ocorre em uma parcela muito pequena de paciente submetidos a cirurgia das conchas inferiores, observando-se atrofia progressiva da mucosa nasal (CHHABRA e HOUSER, 2009). Os pacientes apresentam queixa paradoxal de obstrução nasal, ressecamento e crostas que surgem meses ou anos após cirurgias das conchas nasais inferiores (CHHABRA e HOUSER, 2009).

O mecanismo fisiopatológico da síndrome ainda é motivo de debate, mas sugere-se que o dano na mucosa levaria à disfunção da sua fisiologia, causando impacto no sistema de umidificação e aquecimento do nariz (COSTE *et al.*, 2012). Além disso, o alargamento das cavidades nasais e a redução do volume de conchas causaria alteração do fluxo de ar e turbilhonamento (SHAH *et al.*, 2016). A lesão em terminações sensitivas causaria alteração na sensibilidade nasal ao ar inalado, o que clinicamente levaria à sensação de obstrução. Apesar de estudos com grandes séries de caso não terem demonstrado evidência de associação entre rinite atrófica e cirurgia de redução das conchas nasais inferiores, mantém-se o argumento de utilizar-se a técnica mais conservadora, pois essa complicação pode ser devastadora (BAKSHI *et al.*, 2017).

## 2.6 CIRURGIA DE CONCHAS INFERIORES E SINTOMAS ALÉRGICOS NÃO OBSTRUTIVOS

Apesar da literatura ser vasta na avaliação do impacto da cirurgia das conchas inferiores sobre a obstrução nasal, ainda é escassa em avaliar o efeito sobre os demais sintomas clínicos que compõem a RA: espirros, coriza, prurido e conjuntivite alérgica. Os trabalhos existentes não possuem, em sua maioria, rigor metodológico que possibilite a formação de evidências científicas robustas. O entendimento da fisiopatologia da RA possibilita a compreensão de como a intervenção sobre as conchas inferiores poderia impactar não somente nos sintomas obstrutivos, mas também nos não obstrutivos. Está claro que o epitélio das conchas nasais inferiores é

uma local chave para as reações alérgicas relacionadas à rinite (LUKKA *et al.*, 2018). Levando isso em consideração, uma redução volumétrica da submucosa e do epitélio, seja por eletrocauterização, remoção ou vaporização, tenderia a reduzir os sintomas relacionados à RA (MORI *et al.*, 1999; CHHABRA e HOUSER, 2011).

Uma lesão em terminações nervosas autonômicas submucosas responsáveis pelo controle do ingurgitamento de vasos, pela produção de muco e pela produção de imunoglobulinas causa melhora de espirros, coriza e prurido (MORI *et al.*, 1999). O tecido conjuntivo cicatricial formado pelo trauma cirúrgico reduz o número de glândulas secretoras, o que contribui para redução de muco e, conseqüentemente, de coriza (MORI *et al.*, 1999). A redução do tecido das conchas diminui a área exposta a alérgenos, contribuindo para a redução da resposta alérgica total nasal (BATRA *et al.*, 2009).

Em um estudo comparando as características histológicas entre dois grupos de pacientes com RA que foram submetidos a turbinectomia parcial, Lukka *et al.* (2018) observaram o restabelecimento de um padrão histológico semelhante ao encontrado em pacientes não portadores da doença, com redução da espessura do epitélio e da membrana basal, desaparecimento de metaplasias escamosas e reconfiguração da arquitetura ciliar.

Mori *et al.* (1999) seguiram durante 1 ano uma coorte de 66 pacientes com diagnóstico de RA que foram submetidos a turbinectomia submucosa. Encontraram melhora de sintomas não somente obstrutivos, mas também de prurido, rinorreia e espirros, que permaneceu por 12 meses após o procedimento. Foram realizadas biopsias na concha inferior em 16 pacientes antes da cirurgia e depois, sendo que a histologia pós-operatória evidenciou ocupação da lâmina própria por tecido fibroso e menor número de vasos, glândulas, eosinófilos e células IgE positivas. Posteriormente em 2002 (MORI *et al.*, 2002), o mesmo autor, em nova coorte, acompanhou 45 pacientes com diagnóstico de RA submetidos a turbinectomia submucosa por um período de até 5 anos de pós-operatório. Encontrou redução dos sintomas de espirro, prurido e coriza, que se manteve em 5 anos após a cirurgia.

Chen *et al.* (2008) randomizaram 160 pacientes com hipertrofia de conchas inferiores e sintomas obstrutivos para um grupo submetido a turbinectomia submucosa com retalho medial ou para um grupo submetido a turbinectomia submucosa com microdebridador, seguindo-os por 4 anos. Além da melhora

obstrutiva, ambos os grupos obtiveram melhora significativa dos SANOS, porém sem diferença entre os dois grupos.

Em ensaio clínico não randomizado e aberto, Di Rienzo *et al.* (2010), compararam os sintomas de prurido, coriza, espirros e obstrução nasal entre um grupo de 110 pacientes que foi submetido a turbinectomia por *Coblation* e terapia medicamentosa (desloratadina 5 mg via oral uma vez a dia e mometasona *spray* nasal 50 mcg uma vez ao dia) e um grupo do mesmo tamanho que recebeu apenas a mesma terapia medicamentosa. Encontraram melhora de todos os sintomas com 60 dias de tratamento em ambos grupos, porém com vantagem para o grupo submetido a turbinectomia em relação a sintomas de obstrução, espirros e prurido.

Caffier *et al.* (2011) avaliaram o impacto da cirurgia de conchas inferiores com uso de laser diodo nos sintomas clínicos de RA em um grupo de pacientes com diagnóstico de RA perene e um grupo com RA sazonal. Ambos os grupos obtiveram melhora dos sintomas obstrutivos e não obstrutivos, que se manteve 2 anos após o procedimento.

Hamerschmidt *et al.* (2016) seguiram uma coorte de dois grupos submetidos a turbinoplastia, um com SANOS e hipertrofia de conchas nasais inferiores e outro somente com queixa obstrutiva e relacionada a hipertrofia de concha nasal inferior. O grupo com sintomas alérgicos apresentou redução significativa dos SANOS em relação ao pré-operatório após intervenção sobre as conchas inferiores.

Outro ensaio clínico randomizado teve como objetivo comparar o impacto da turbinectomia inferior por meio de ressonância molecular quântica sobre os sintomas alérgicos (DI RIENZO BUSINCO *et al.*, 2014). Houve melhora em relação aos SANOS quando comparou um grupo intervenção nas conchas nasais inferiores e que usou *spray* nasal de corticoide em relação a um grupo que utilizou apenas *spray* nasal de corticoide.

Bakshi *et al.* (BAKSHI *et al.*, 2017), por meio de ensaio clínico randomizado, encontraram melhora em dois grupos submetidos a diferentes técnicas de cirurgia de conchas inferiores (ablação por radiofrequência x ressecção cirúrgica submucosa). Em ambos houve melhora significativa de espirros, coriza e obstrução, sem diferença entre os grupos.

### 2.6.1 Neurectomia do nervo vidiano

Uma abordagem cirúrgica alternativa no manejo da RA refrataria é a neurectomia do nervo vidiano. Descrita por Golding-Wood (1961), consiste em seccionar sua aferência parassimpática do nervo vidiano. Esse nervo recebe fibras provenientes do nervo petroso superficial e do nervo petroso maior, além de fibras do plexo simpático pericarotídeo, antes de alcançar o gânglio esfenopalatino (CHHABRA e HOUSER, 2011). A lesão nas fibras sensitivas causa uma redução da reatividade dos reflexos nasais, com redução de espirros e de rinorreia (CHHABRA e HOUSER, 2011). Entretanto, o risco de efeitos adversos graves como perda de lacrimejamento levando a conjuntivite seca e paralisia do nervo abducente afastou a técnica da escolha da maioria dos cirurgiões (CHHABRA e HOUSER, 2011). Como alternativa, técnicas mais seletivas como neurectomia posterior têm sido utilizadas, porém ainda são necessários mais estudos para o entendimento do seu impacto. Em revisão sistemática sobre o papel da neurectomia posterior e da neurectomia endoscópica do nervo vidiano (MARSHAK *et al.*, 2016), os autores concluíram que essas técnicas são efetivas no controle dos sintomas de RA refratária (especialmente em casos não alérgicos), sendo seguras em comparação com a forma clássica de neurectomia. Entretanto, os autores sugerem que um estudo de coorte bem desenhado seria adequado para esclarecer desfechos a longo prazo.

## 2.7 SEPTOPLASTIA E RINITE ALÉRGICA

Conforme estudo de Kim *et al.* (2011), a septoplastia pode causar um impacto positivo sobre os SANOS em pacientes com diagnóstico de RA. Esse estudo encontrou melhor desempenho no escore pós-operatório do questionário validado para RA e asma denominado Rhinasthma (BAIARDINI *et al.*, 2003) em um grupo que foi submetido a septoplastia associada a turbinoplastia submucosa em comparação com um grupo que foi submetido somente a turbinoplastia submucosa. Especificamente nas perguntas que questionavam os SANOS, o grupo submetido a septoplastia concomitante teve melhora significativa da qualidade de vida relacionada a espirros, coriza e olhos vermelhos. Os autores concluíram que a septoplastia pode

impactar nos sintomas de SANOS, talvez pela melhora do transporte mucociliar, que facilita o *washout* de partículas alergênicas, e devido ao aumento da área atingida por *spray* nasal de corticoide. Além desses fatores, os autores supõem que a normalização do fluxo aéreo poderia influenciar na melhora dos sintomas. Para explicar sua teoria, os autores citam os achados de Jang *et al.* (2002), que evidenciaram maior número de células inflamatórias no lado côncavo de septos desviados. Teoricamente, uma normalização do fluxo aéreo reduziria a inflamação nas fossas nasais, podendo impactar nos SANOS.

Em estudo prospectivo, Kumar *et al.* (2017) realizaram biopsias em ambas as fossas nasais de 42 pacientes com desvio septal. Encontraram infiltração linfocítica e metaplasias escamosas significativamente maiores no lado côncavo que no convexo. O exato mecanismo não é claro, mas os autores levantaram a hipótese de que o maior fluxo de ar no lado côncavo causaria inflamação não relacionada a alergia ou infecção. Segundo os autores, essa alteração na fisiologia poderia predispor a maior suscetibilidade a rinite e rinosinusite.

### **3 JUSTIFICATIVA**

Considerando a alta prevalência da RA e o impacto econômico de seu tratamento, encontrar alternativas terapêuticas para essa patologia pode ser de grande interesse para a saúde pública. Além disso, a escassez de evidências científicas sobre o papel da cirurgia de conchas inferiores nos sintomas não obstrutivos da RA durante a rinosseptoplastia justifica a realização do presente estudo.



#### **4 HIPÓTESE**

Pacientes com diagnóstico clínico de RA submetidos a cirurgia das conchas nasais inferiores concomitantemente a rinosseptoplastia apresentarão menor frequência de SANOS aos 90 dias de pós-operatório quando comparados a pacientes submetidos a somente rinosseptoplastia, sem nenhuma intervenção em conchas inferiores.

## 5 OBJETIVOS

O presente capítulo descreve os objetivos delineados para esta pesquisa, conforme se observa a seguir.

### 5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar o papel de intervenções cirúrgicas nas conchas nasais inferiores sobre a RA em pacientes submetidos a rinosseptoplastia primária.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar os SANOS da RA aos 90 dias de pós-operatório entre um grupo de pacientes submetidos a rinosseptoplastia associada a cirurgia das conchas nasais inferiores (grupo intervenção) e um submetido somente a rinosseptoplastia (grupo controle).

Comparar o uso de corticosteroide nasal tópico e anti-histamínico oral aos 90 dias de pós-operatório entre os grupos intervenção e controle.

## 6 REFERÊNCIAS

ACEVEDO, J. L.; CAMACHO, M.; BRIETZKE, S. E. Radiofrequency Ablation Turbinoplasty versus Microdebrider-Assisted Turbinoplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 153, n. 6, p. 951-956, Dec 2015 2015. ISSN 1097-6817.

AKSOY, F. et al. Midterm outcomes of outfracture of the inferior turbinate. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 143, n. 4, p. 579-584, Oct 2010 2010. ISSN 1097-6817.

ALLEN, D. B. et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 23, n. 6, p. 407-413, 2002 Nov-Dec 2002. ISSN 1088-5412.

BAIARDINI, I. et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. **Allergy**, v. 58, n. 4, p. 289-294, Apr 2003 2003. ISSN 0105-4538.

BAKSHI, S. S.; SHANKAR MANOHARAN, K.; GOPALAKRISHNAN, S. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical study. **Acta Oto-Laryngologica**, p. 1-6, Mar 23, 2017 2017. ISSN 1651-2251.

BARHAM, H. P. et al. Long-term outcomes in medial flap inferior turbinoplasty are superior to submucosal electrocautery and submucosal powered turbinate reduction. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 6, n. 2, p. 143-147, Feb 2016 2016. ISSN 2042-6984.

BATRA, P. S.; SEIDEN, A. M.; SMITH, T. L. Surgical management of adult inferior turbinate hypertrophy: a systematic review of the evidence. **The Laryngoscope**, v. 119, n. 9, p. 1819-1827, Sep 2009 2009. ISSN 1531-4995.

BERGER, G.; GASS, S.; OPHIR, D. The histopathology of the hypertrophic inferior turbinate. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, v. 132, n. 6, p. 588-594, Jun 2006 2006. ISSN 0886-4470.

BERGER, G. et al. Histopathology of the inferior turbinate with compensatory hypertrophy in patients with deviated nasal septum. **The Laryngoscope**, v. 110, n. 12, p. 2100-2105, Dec 2000 2000. ISSN 0023-852X.

BERGMARK, R. W.; GRAY, S. T. Surgical Management of Turbinate Hypertrophy. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 51, n. 5, p. 919-928, Oct 2018 2018. ISSN 1557-8259.

BOUSQUET, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). **Allergy**, v. 63 Suppl 86, p. 8-160, Apr 2008 2008. ISSN 1398-9995.

BOUSQUET, J. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 5 Suppl, p. S147-334, Nov 2001 2001. ISSN 0091-6749.

BROŽEK, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Jun 08, 2017 2017. ISSN 1097-6825.

BROZEK, J. L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 3, p. 466-476, Sep 2010 2010. ISSN 1097-6825.

CAFFIER, P. P. et al. Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. **Lasers in Medical Science**, v. 26, n. 1, p. 57-67, Jan 2011 2011. ISSN 1435-604X.

CAMACHO, M. et al. Inferior turbinate classification system, grades 1 to 4: development and validation study. **The Laryngoscope**, v. 125, n. 2, p. 296-302, Feb 2015 2015. ISSN 1531-4995.

CHELLADURAI, Y. et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice**, v. 1, n. 4, p. 361-369, 2013 Jul-Aug 2013. ISSN 2213-2198.

CHEN, Y.-L.; TAN, C.-T.; HUANG, H.-M. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. **The Laryngoscope**, v. 118, n. 7, p. 1270-1274, Jul 2008 2008. ISSN 1531-4995.

CHHABRA, N.; HOUSER, S. M. The diagnosis and management of empty nose syndrome. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 42, n. 2, p. 311-330, ix, Apr 2009 2009. ISSN 1557-8259.

\_\_\_\_\_. The surgical management of allergic rhinitis. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 779-795, xi, Jun 2011 2011. ISSN 1557-8259.

COSTE, A.; DESSI, P.; SERRANO, E. Empty nose syndrome. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, v. 129, n. 2, p. 93-97, Apr 2012 2012. ISSN 1879-730X.

DE MOURA, B. H. et al. Partial inferior turbinectomy in rhinoseptoplasty has no effect in quality-of-life outcomes: A randomized clinical trial. **The Laryngoscope**, v. 128, n. 1, p. 57-63, 01 2018 2018. ISSN 1531-4995.

DI BONA, D. et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 5, p. 1097-1107.e2, Nov 2012 2012. ISSN 1097-6825.

DI RIENZO BUSINCO, L.; DI RIENZO BUSINCO, A.; LAURIELLO, M. Comparative study on the effectiveness of Coblation-assisted turbinoplasty in allergic rhinitis. **Rhinology**, v. 48, n. 2, p. 174-178, Jun 2010 2010. ISSN 0300-0729.

DI RIENZO BUSINCO, L. et al. Turbinoplasty with quantific molecular resonance in the treatment of persistent moderate-severe allergic rhinitis: Comparative analysis of efficacy. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 28, n. 2, p. 164-168, 2014 Mar-Apr 2014. ISSN 1945-8932.

DOWNS, B. W. The Inferior Turbinate in Rhinoplasty. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 171-177, May 2017 2017. ISSN 1558-1926.

DYKEWICZ, M. S.; HAMILOS, D. L. Rhinitis and sinusitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2 Suppl 2, p. S103-115, Feb 2010 2010. ISSN 1097-6825.

FRIEDMAN, O.; CEKIC, E.; GUNEL, C. Functional Rhinoplasty. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 2, p. 195-199, May 2017 2017. ISSN 1558-1926.

GINDROS, G. et al. Comparison of ultrasound turbinate reduction, radiofrequency tissue ablation and submucosal cauterization in inferior turbinate hypertrophy.

**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**, v. 267, n. 11, p. 1727-1733, Nov 2010 2010. ISSN 1434-4726.

GOLDING-WOOD, P. H. Observations on petrosal and vidian neurectomy in chronic vasomotor rhinitis. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 75, p. 232-247, Mar 1961 1961. ISSN 0022-2151.

GRADMAN, J.; CALDWELL, M. F.; WOLTHERS, O. D. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 8, p. 1738-1747, Aug 2007 2007. ISSN 0149-2918.

GRYMER, L. F. Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry. **The Laryngoscope**, v. 105, n. 4 Pt 1, p. 429-431, Apr 1995 1995. ISSN 0023-852X.

GRYMER, L. F.; GREGERS-PETERSEN, C.; BAYMLER PEDERSEN, H. Influence of lateral osteotomies in the dimensions of the nasal cavity. **The Laryngoscope**, v. 109, n. 6, p. 936-938, Jun 1999 1999. ISSN 0023-852X.

HAMERSCHMIDT, R. et al. Comparison of turbinoplasty surgery efficacy in patients with and without allergic rhinitis. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 82, n. 2, p. 131-139, 2016 Mar-Apr 2016. ISSN 1808-8686.

HAMPEL, F. C. et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 105, n. 2, p. 168-173, Aug 2010 2010. ISSN 1081-1206.

HEAD, K. et al. Saline irrigation for allergic rhinitis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, p. CD012597, 06 22, 2018 2018. ISSN 1469-493X.

HERMELINGMEIER, K. E. et al. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Rhinology & Allergy**, v. 26, n. 5, p. e119-125, 2012 Sep-Oct 2012. ISSN 1945-8932.

HOYTE, F. C. L.; NELSON, H. S. Recent advances in allergic rhinitis. **F1000Research**, v. 7, 2018 2018. ISSN 2046-1402.

ISAPS. **ISAPS International survey on aesthetic/cosmetic: Procedures performed in 2014**: International Society of Aesthetic Plastic Surgeons (ISAPS) Hanover 2015.

JANG, Y. J. et al. Mucociliary transport and histologic characteristics of the mucosa of deviated nasal septum. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, v. 128, n. 4, p. 421-424, Apr 2002 2002. ISSN 0886-4470.

JONES, A. S. et al. The nasal valve: a physiological and clinical study. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 102, n. 12, p. 1089-1094, Dec 1988 1988. ISSN 0022-2151.

JOSE, J.; COATESWORTH, A. P. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, p. CD005235, Dec 08, 2010 2010. ISSN 1469-493X.

KIM, D. H. et al. Effect of septoplasty on inferior turbinate hypertrophy. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, v. 134, n. 4, p. 419-423, Apr 2008 2008. ISSN 1538-361X.

KIM, Y. H. et al. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 145, n. 6, p. 910-914, Dec 2011 2011. ISSN 1097-6817.

KROUSE, H. J. Environmental controls and avoidance measures. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 4 Suppl 2, p. S32-34, Sep 2014 2014. ISSN 2042-6984.

KUMAR, L.; BELALDAVAR, B. P.; BANNUR, H. Influence of Deviated Nasal Septum on Nasal Epithelium: An Analysis. **Head and Neck Pathology**, v. 11, n. 4, p. 501-505, Dec 2017 2017. ISSN 1936-0568.

LAVINSKY-WOLFF, M. et al. Effect of turbinate surgery in rhinoseptoplasty on quality-of-life and acoustic rhinometry outcomes: a randomized clinical trial. **The Laryngoscope**, v. 123, n. 1, p. 82-89, Jan 2013 2013. ISSN 1531-4995.

LEONG, S. C.; ECCLES, R. Inferior turbinate surgery and nasal airflow: evidence-based management. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 18, n. 1, p. 54-59, Feb 2010 2010. ISSN 1531-6998.

LUKKA, V. K. et al. Do turbinate reduction procedures restore epithelial integrity in patients with turbinate hypertrophy secondary to allergic rhinitis? A histopathological study. **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**, v. 275, n. 6, p. 1457-1467, Jun 2018 2018. ISSN 1434-4726.

MARSHAK, T. et al. A systematic review of the evidence base for vidian neurectomy in managing rhinitis. **The Journal of Laryngology and Otology**, v. 130 Suppl 4, p. S7-S28, Jul 2016 2016. ISSN 1748-5460.

MATHESON, M. C.; ALLEN, K. J.; TANG, M. L. K. Understanding the evidence for and against the role of breastfeeding in allergy prevention. **Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 42, n. 6, p. 827-851, Jun 2012 2012. ISSN 1365-2222.

MIMS, J. W.; BIDDY, A. C. Efficacy of environmental controls for inhalant allergies. **Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery**, v. 21, n. 3, p. 241-247, Jun 2013 2013. ISSN 1531-6998.

MORI, S. et al. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. **Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 29, n. 11, p. 1542-1548, Nov 1999 1999. ISSN 0954-7894.

MORI, S. et al. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. **The Laryngoscope**, v. 112, n. 5, p. 865-869, May 2002 2002. ISSN 0023-852X.

NIGRO, C. E. N. et al. Nasal valve: anatomy and physiology. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 75, n. 2, p. 305-310, 2009. ISSN 1808-8694.

NURMATOV, U. et al. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. **Allergy**, v. 67, n. 2, p. 158-165, Feb 2012 2012. ISSN 1398-9995.

PASSÀLI, D. et al. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. **The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology**, v. 108, n. 6, p. 569-575, Jun 1999 1999. ISSN 0003-4894.



PFAAR, O. et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). **Allergo Journal International**, v. 23, n. 8, p. 282-319, 2014. ISSN 2197-0378.

PLATT, M. P.; WULU, J. A. Rational Approach to Allergy Testing. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 50, n. 6, p. 1103-1110, Dec 2017. ISSN 1557-8259.

SALZANO, F.-A. et al. Radiofrequency, high-frequency, and electrocautery treatments vs partial inferior turbinotomy: microscopic and macroscopic effects on nasal mucosa. **Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery**, v. 135, n. 8, p. 752-758, Aug 2009. ISSN 1538-361X.

SCHENKEL, E. J. et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. **Pediatrics**, v. 105, n. 2, p. E22, Feb 2000. ISSN 1098-4275.

SCHMIDT, J. et al. Histopathological verification of clinical indications to partial inferior turbinectomy. **Rhinology**, v. 39, n. 3, p. 147-150, Sep 2001. ISSN 0300-0729.

SEIDMAN, M. D. et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 152, n. 1 Suppl, p. S1-43, Feb 2015. ISSN 1097-6817.

SHAH, K.; GUARDERAS, J.; KRISHNASWAMY, G. Empty nose syndrome and atrophic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology**, v. 117, n. 3, p. 217-220, Sep 2016. ISSN 1534-4436.

SIN, B.; TOGIAS, A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 8, n. 1, p. 106-114, Mar 2011. ISSN 1943-5665.

SMALL, P.; KEITH, P. K.; KIM, H. Allergic rhinitis. **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology**, v. 14, n. Suppl 2, p. 51, 2018 2018. ISSN 1710-1484.

SMITH, D. H. et al. The inferior turbinate: An autonomic organ. **American Journal of Otolaryngology**, Aug 31, 2018 2018. ISSN 1532-818X.

TORIUMI, D. M. Structure approach in rhinoplasty. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 13, n. 1, p. 93-113, Feb 2005 2005. ISSN 1064-7406.

VEIT, J. A. et al. Three different turbinoplasty techniques combined with septoplasty: Prospective randomized trial. **The Laryngoscope**, v. 127, n. 2, p. 303-308, Feb 2017 2017. ISSN 1531-4995.

WEI, C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. **Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie**, v. 83, p. 989-997, Oct 2016 2016. ISSN 1950-6007.

WIJGA, A. H. et al. Cohort profile: the prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 2, p. 527-535, Apr 2014 2014. ISSN 1464-3685.

WOLTERS, O. D.; PEDERSEN, S. Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)**, v. 82, n. 8, p. 635-640, Aug 1993 1993. ISSN 0803-5253.

YAÑEZ, C.; MORA, N. Inferior turbinate debriding technique: ten-year results. **Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 138, n. 2, p. 170-175, Feb 2008 2008. ISSN 0194-5998.

ZOJAJI, R. et al. The effects of inferior turbinoplasty on nasal airflow during cosmetic rhinoplasty. **Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale**, v. 36, n. 2, p. 97-100, Apr 2016 2016. ISSN 1827-675X.

**ARTIGO EM PORTUGUÊS**

**O Impacto da cirurgia das conchas nasais Inferiores sobre os sintomas não obstrutivos da rinite alérgica em pacientes submetidos a rinosseptoplastia`**

**Título Resumido: Cirurgia das conchas nasais e rinite alérgica**

João Pedro Tedesco Garcia

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Cirúrgicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

**Fonte financiadora:** Os autores não têm nenhuma relação financeira relevante a este artigo para divulgar.

**Conflito de interesse:** Os autores não têm conflitos de interesse para divulgar.

**Autor para correspondência:**

João Pedro Tedesco Garcia

Av. Diário de Notícias 1625/603/torre 2

90810-080 – Porto Alegre, RS

Brazil

Phone: +55-51-99615.4290

[jptg@terra.com.br](mailto:jptg@terra.com.br)

Contagem total das palavras do texto: 2785

Contagem total das palavras do resumo: 258

Número de tabelas e figuras: 5

## RESUMO

**Objetivos:** Avaliar o papel da cirurgia das conchas nasais inferiores na frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos (prurido, espirros, coriza e conjuntivite alérgica) em pacientes com diagnóstico de rinite alérgica submetidos a rinosseptoplastia.

**Métodos:** Análise secundária agregada de dois ensaios clínicos. Selecionaram-se indivíduos >16 anos, com rinite alérgica, candidatos a rinosseptoplastia primária, recrutados em ambulatório de um hospital universitário. Analisou-se pacientes submetidos a cirurgia das conchas inferiores concomitante a rinosseptoplastia (grupo intervenção) e pacientes submetidos somente a rinosseptoplastia (grupo controle). Frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos, do uso de corticoide nasal (CN) e do uso anti-histamínico oral (AHO) aos 90 dias de pós-operatório foi analisada.

**Resultados:** Estudou-se os dados de 100 pacientes. Os grupos foram semelhantes em intensidade de sintomas alérgicos. Média de idade de  $34 \pm 13$  anos no grupo intervenção e  $34 \pm 16$  no grupo controle. A frequência de sintomas alérgicos não-obstrutivos diminuiu 90 dias após o procedimento com ou sem cirurgia das conchas inferiores ( $P < 0,01$ ). Não houve diferença entre os grupos na frequência de sintomas alérgicos não-obstrutivos aos 90 dias ( $P = 0,211$ ). O uso de esteróides nasais tópicos ( $P < 0,05$ ) e anti-histamínicos orais ( $P < 0,05$ ) diminuiu significativamente no grupo intervenção aos 90 dias. **Conclusão:** A cirurgia da concha nasal inferior concomitante a rinosseptoplastia não reduz a frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos em comparação ao grupo controle no pós-operatório. No entanto, a diminuição observada no uso de esteróides nasais e anti-histamínicos orais sugere um impacto da cirurgia da concha nasal inferior no uso de medicamentos em pacientes com rinite alérgica submetidos à Rinosseptoplastia.

**Palavras-chave:** Rinoplastia, cirurgia das conchas nasais, rinite alérgica, ensaio clínico randomizado. Registro de pesquisa: ClinicalTrials.gov database (NCT01457638 e NCT02231216).

## INTRODUÇÃO

A cirurgia das conchas nasais inferiores é comumente realizada em otorrinolaringologia (1)(2)(3) para o tratamento de pacientes com obstrução nasal relacionada à hipertrofia dessas estruturas, sendo indicada após a falha de tratamento clínico. É comumente associada à correção de outras causas obstrutivas nasais, como desvios septais e estenoses valvares (4)(5)(6). A intervenção também é realizada em conjunto com rinosseptoplastia com o objetivo de preservar a área respiratória total reduzida cirurgicamente, apesar de não haver evidências de que tal prática seja eficaz (7)(8) (9)(10)(11)(12).

Uma das principais causas de hipertrofia das conchas nasais é a rinite alérgica (RA) (13). Essa doença é caracterizada por hipersensibilidade induzida por inflamação imunomediada decorrente da exposição da mucosa nasal a um determinado alérgeno (4)(14)(15). Os sintomas de rinite, que incluem rinorreia, obstrução nasal, espirros e prurido nasal, melhoram espontaneamente ou com tratamento (15). A mucosa do epitélio das conchas nasais inferiores tem papel central na fisiopatogenia da RA (16)(17). O processo alérgico contínuo causa ingurgitamento do tecido da concha, causando sintomas obstrutivos. As conchas inferiores também têm importância nos sintomas alérgicos não obstrutivos (SANOS), pois a reação inflamatória do epitélio e submucosa das conchas inferiores acarreta secreção nasal, prurido e espirros (16).

Considerando o protagonismo das conchas inferiores sobre a RA, podemos especular que uma redução cirúrgica no volume do tecido inflamatório reduziria o processo alérgico, além de melhorar a patência nasal (16)(15). Entretanto, estudos controlados sobre o tema ainda são escassos na literatura. Visto que a prevalência da RA pode chegar a até 40% da população mundial, causando um impacto econômico de cerca de 4,5 bilhões de dólares anuais nos Estados Unidos (14), a busca de opções para seu tratamento torna-se necessária. Este estudo objetiva medir o impacto da cirurgia das conchas nasais inferiores sobre SANOS em uma amostra de pacientes com diagnóstico RA submetidos a rinosseptoplastia.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Realizamos uma análise secundária de dados não publicados provenientes de dois ensaios clínicos randomizados (ECRs) duplo-cegos realizados anteriormente por nosso grupo de pesquisa (9)(10). Ambos estudos foram desenhados para avaliar o impacto clínico da redução da concha inferior na qualidade de vida de pacientes submetidos a rinosseptoplastia primária, mensurado através da alteração relativa nos escores de qualidade de vida obtidos com a versão brasileira validada da escala *Nasal Obstruction Symptom Evaluation* (NOSE-p) (18).

O estudo teve aprovação no Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre sob o número CEP HCPA #180109, e seus pesquisadores assinaram o termo de compromisso para utilização de dados institucionais.

### Amostra e protocolo

Os detalhes de cada ECR foram descritos previamente (9)(10). Resumidamente, pacientes com diagnóstico de RA foram recrutados no ambulatório de otorrinolaringologia (Setor de Plástica Facial) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, um hospital universitário terciário no sul do Brasil. Foram incluídos indivíduos com idade  $\geq 16$  anos e indicação de rinosseptoplastia primária por motivos funcionais e/ou estéticos. Os critérios de exclusão foram cirurgia nasal prévia, obstrução nasal resultante estritamente de aumento das conchas nasais inferiores e/ou realização de procedimentos cirúrgicos concomitantes, tais como cirurgia endoscópica funcional dos seios paranasais, adenoidectomia, blefaroplastia ou otoplastia.

No estudo de Lavinsky-Wolff et al. (9), 50 pacientes foram randomizados para receber eletrocauterização submucosa das conchas inferiores associada a rinosseptoplastia (25 pacientes) ou somente rinosseptoplastia (25 pacientes). No estudo de Moura et al. (10), 50 pacientes foram randomizados para receber turbinectomia inferior parcial endoscópica associada a rinosseptoplastia (25 pacientes) ou somente rinosseptoplastia (25 pacientes).

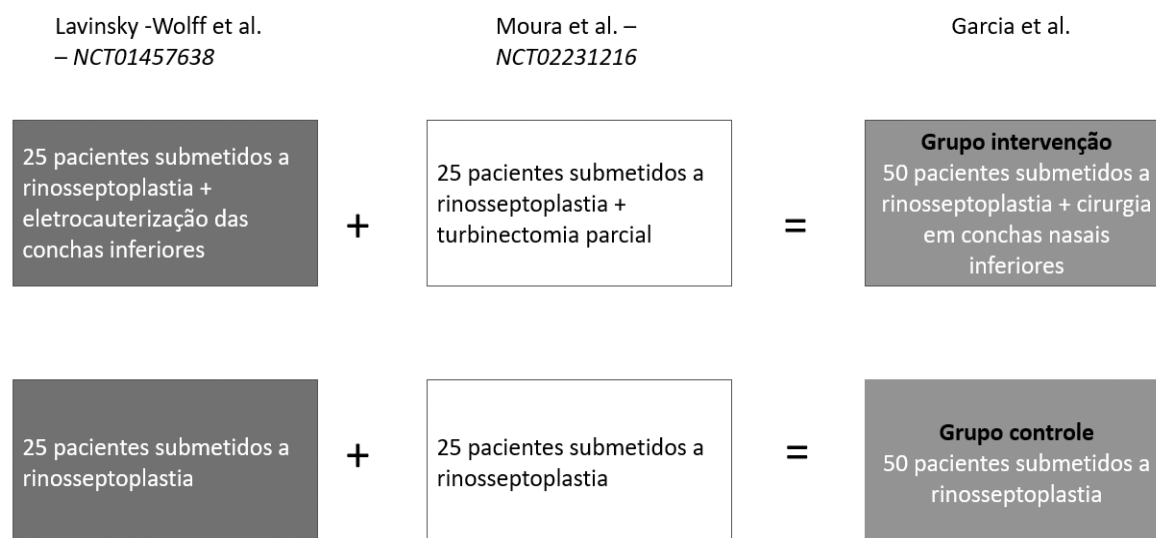
Ambos estudos utilizaram uma sequência de randomização gerada por uma ferramenta online (<http://randomization.com/>) e conduzida por um investigador

independente. Os pacientes foram randomizados em grupos de 1:1 (com ou sem cirurgia nas conchas inferiores) e blocos aleatórios de 4 e 6 participantes. A sequência de alocações foi cegada para os envolvidos no recrutamento e na avaliação dos participantes.

Em ambos ECRs, os participantes foram avaliados no pré e no pós-operatório através de um protocolo padronizado aplicado por pesquisadores treinados e cegados para a intervenção em estudo. As avaliações foram realizadas no pré-operatório e aos 7, 30, 60 e 90 dias de pós-operatório. Os sintomas de RA foram avaliados em todas as visitas e classificados em intermitentes ou persistentes e em leves ou moderados/severos, de acordo a escala de frequência e intensidade de sintomas proposta pelas diretrizes intituladas *ARIA Guidelines 2008*, publicadas pela iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) em 2008 (15). A partir do 30º dia de pós-operatório, foi prescrito corticoide nasal tópico (budesonida 100 mcg duas vezes ao dia) para todos os pacientes com sintomas leves e persistentes e com sintomas moderados/graves (15). Se esses sintomas ainda estivessem presentes aos 60 dias de pós-operatório, eram prescritos 200 mcg. Todos os pacientes foram orientados a usar anti-histamínicos orais H1, conforme necessário.

### **Avaliação dos SANOS**

No presente estudo, avaliamos os SANOS de participantes recrutados nos ECRs prévios. Inicialmente, os dados de cada ensaio clínico foram analisados separadamente. Em seguida, os dados foram combinados para análise, sendo que os pacientes submetidos a cirurgia de conchas inferiores formaram o grupo de intervenção e os pacientes que receberam apenas rinosseptoplastia formaram o grupo controle (Fig. 1). Os SANOS registrados antes da cirurgia foram comparados aos SANOS aos 90 dias em ambos os grupos.

**Figura1. Protocolo do estudo****Desfecho principal**

O sintomas clínicos que compõem a RA, conforme o *2008 ARIA Guidelines*(15), são obstrução nasal, coriza, espirro, prurido ou conjuntivite alérgica por pelo menos 1 hora na maioria dos dias, ou na maioria dos dias durante alguma estação do ano. O desfecho principal no presente estudo foi uma variável composta definida como presença de um ou mais SANOS (coriza, espirros, prurido e conjuntivite alérgica) por pelo menos 1 hora por dia na maioria dos dias, ou na maioria dos dias durante alguma estação do ano. Foram coletadas as frequências dos sintomas agrupados no grupo intervenção e controle aos 90 dias de pós-operatório.

**Desfechos secundários**

A frequência do esteróide nasal tópico e do uso oral do anti-histamínico 90 dias foi analisada como a medida secundária de resultado.

**Considerações estatísticas**

A análise estatística foi realizada com o *programa Statistical Package for the Social Sciences SPSS 20* (IBM). Os dados foram apresentados como média, desvio padrão, número ou porcentagem. A significância estatística foi definida como  $p = 0,05$ .



Para a comparação das variáveis contínuas, foi utilizado teste t de *Student*. Para a comparação dos desfechos não paramétricos, foi utilizado o teste qui-quadrado. A frequência de sintomas alérgicos aos 90 dias de pós-operatório foi comparada utilizando um modelo de regressão de Poisson para variâncias robustas, ajustado para o uso de corticoide nasal tópico e de anti-histamínico oral. Foram realizadas equações de estimativa generalizadas (generalized estimating equation, GEE) para comparar a frequência de cada um dos sintomas alérgicos separadamente em relação aos tempos pré-operatório e 90 dias pós-operatório.

## RESULTADOS

Foram incluídos 100 participantes, 50 no grupo intervenção e 50 no grupo controle, com sintomas alérgicos moderados/severos e presença de obstrução nasal no pré-operatório. A média da idade foi de  $34\pm 13$  anos no grupo intervenção e  $34\pm 16$  anos no grupo controle (Tabela 1). Em 93 participantes do estudo (93%), foi diagnosticado desvio septal, 48 do grupo intervenção e 45 do grupo controle. Quando graduados por severidade do desvio, os dois grupos foram similares.

Tabela 1. Características gerais na linha de base.

Característica	Grupo intervenção (n=50)	Grupo controle (n=50)
Idade em anos, média (DP)	34 (13)	34 (16)
Gênero feminino, n (%)	27 (55,1)	26 (52)
Anos de estudo, n (%)		
≤8	11 (22,4)	18 (36,7)
9-11	25 (51)	22 (49)
≥12	13 (26,5)	9 (18,4)
SANOS, n (%)		
Espirros	23 (46)	23 (46)
Coriza	17 (34)	25 (50)
Prurido	20 (40)	24 (48)
Conjuntivite alérgica	9 (18)	12 (24)
Obstrução nasal, n (%)	47 (95,9)	48 (98)
NOSE, média (DP)	70,2 (24,4)	78,7 (16,4)
Intensidade de sintomas ARIA, n (%)		
Leve	5 (10,2)	4 (8,2)
Moderada a severa	44 (89,8)	45 (91,8)
Sintomas sazonais, n (%)	36 (72)	34 (68)
Pior estação do ano, n (%)		
Inverno	21 (58)	22 (64)
Primavera	7 (19)	7 (20)
Outra	8 (22)	5 (14)
Uso de corticoide nasal tópico, n (%)	22 (44,9)	24 (49)
Presença de desvio septal*, n (%)	48 (96)	45 (90)
Quantia de obstrução nasal causada por desvio de septo, no (%)		
<25%	1 (2)	0
25-50%	4 (8)	7 (15)
50-75%	14 (29)	14 (31)
>75%	29 (60)	24 (53)

DP, desvio padrão; SANOS, sintomas alérgicos não obstrutivos; NOSE, *Nasal Obstruction Symptom Evaluation*; ARIA (*Allergic Rhinitis and its impact on Asthma*).

A presença de SANOS na linha de base foi similar nos dois grupos, bem como o uso de corticoide nasal tópico prévio à cirurgia. Aos 90 dias, não houve diferença significativa entre os grupos em relação à queixa de obstrução nasal ( $p=0,769$ ).

Ao se analisar individualmente cada um dos SANOS, houve redução em ambos os grupos na frequência dos sintomas aos 90 dias de pós-operatório em relação ao pré-operatório ( $p<0,01$ ), com exceção da conjuntivite alérgica ( $p=0,112$ ). (Tabela 2)

**Tabela 2. Frequência de sintomas alérgicos não obstrutivos no grupo intervenção e no grupo controle no pré-operatório e aos 90 dias de pós-operatório.**

Grupo	Intervenção (n = 50)		Controle (n = 50)		P tempo	90 dias
	Pré- operatório	90 dias	Pré- operatório	90 dias		
Espirros	23/50(46%)	7/47(15%)	23/50(46%)	11/46(24%)	<0.01	0.416
Prurido	20/50(40%)	9/47(19%)	24/50(48%)	10/45(22%)	<0.01	0.438
Coriza	17/50(34%)	11/47(23%)	25/50(50%)	8/46(17%)	<0.01	0.652
Conjuntivite alérgica	12/50(24%)	7/47(15%)	9/50(18%)	5/45(11%)	0.112	0.417

Foram realizadas equações de estimativas generalizadas (*generalized estimating equation*, GEE) para comparação entre os grupos; p tempo: influência do tempo pré e pós-operatório.

Não houve diferença significativa entre os dois grupos aos 90 dias de pós-operatório em relação à presença de um ou mais SANOS ( $p=0,211$ ). A ausência de diferença entre os grupos se manteve após ajuste para o uso de corticoide tópico nasal no pós-operatório ( $p=0,482$ ) e para uso de anti-histamínico oral ( $p=0,915$ ). (Tabela 3).

Em relação aos pacientes com queixas sazonais, não houve diferença entre os grupos quanto ao número de pacientes que estava em período de exacerbação tanto na linha de base ( $p=0,389$ ) quanto aos 90 dias de pós-operatório ( $p=0,881$ ).

Aos 3 meses de pós-operatório, houve menor frequência de uso de *spray* nasal de corticoide no grupo intervenção (34%) em comparação ao grupo controle (58%) ( $p=0,017$ ). Observa-se um efeito protetor (risco relativo [RR]: 0,63; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 0,42–0,93 para o uso de *spray* nasal de corticoide no

grupo intervenção. Também se observou menor frequência no uso de anti-histamínico oral no grupo intervenção (4%) do que no grupo controle (22%) ( $p=0,025$ ), também causando um efeito protetor para uso da medicação no grupo intervenção, (RR: 0,81;[IC 95%:] 0,69-0,96). (Tabela 3)

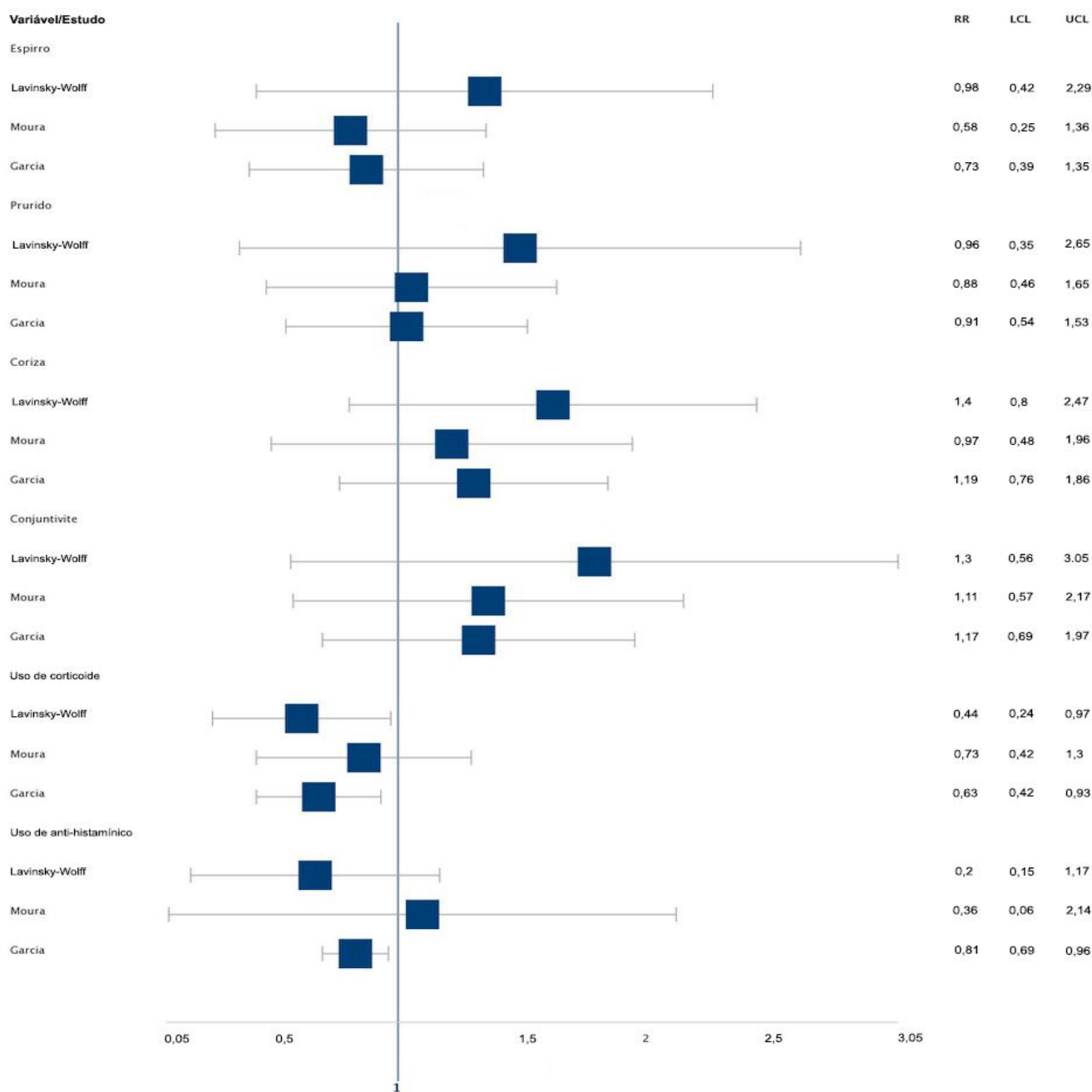
**Tabela 3. Frequência de participantes com um ou mais SANOS e de uso de corticoide nasal tópico e anti-histamínico oral aos 90 dias de pós-operatório.**

Grupo	Intervenção (n = 50)	Controle (n = 50)	P†
Um ou mais SANOS aos 90 dias de pós-operatório	19/50 (38%)	20/50 (40%)	0,211*/0,482**/0,915***
Corticoide nasal tópico	16/47 (34%)	27/46 (58%)	*0,017
Anti-histamínico oral	2/47 (4%)	10/46 (22%)	*0,023

Regressão de Poisson (para variáveis robustas) não ajustada\*; ajustada para uso decorticoide\*\*; e ajustada para uso de anti-histamínico oral\*\*\*; †  $\chi^2$  de Pearson ( $p<0,05$ ). SANOS, sintomas alérgicos não obstrutivos.

A análise dos dados de cada estudo individualmente (9)(10) não revelou diferenças significativas na frequência de uso de SANOS de anti-histamínico oral em grupos com ou sem intervenção de cornetos inferiores aos 90 dias. Em relação ao corticoide tópico nasal, os dados obtidos por Lavinsky-Wolff et al. (9) revelaram uso menos frequente de esteroides (24%) no grupo com cauterização de conchas inferiores em comparação ao grupo controle (54%) aos 90 dias ( $p = 0,030$ ). Isso sugere que a redução dos cornetos inferiores exerce um papel protetor para o uso de esteroides nasais tópicos (RR: 0,44; IC95%: 0,2-0,97). Esses resultados estão resumidos na figura 2.

**Figura 2.** Forest plot mostrando risco de sintomas e uso de medicação 90 dias após a redução intervenção de cornetos inferiores.



## DISCUSSÃO

O presente estudo é a o terceiro de uma linha do nosso grupo de pesquisa que avalia a relação das cirurgias das conchas inferiores em pacientes submetidos a rinosseptoplastia. Lavinsky-Wolff et al. (9) em 2013 e Moura et al.(10) em 2018 focaram na qualidade de vida relacionada à obstrução nasal medida pela escala NOSE-p. No presente estudo, realizamos uma análise secundária agregada desses dois ensaios clínicos, mas focando nos SANOS, até então não apresentados. Geralmente os pacientes submetidos a cirurgia das conchas inferiores referem melhora de todos sintomas de RA e não somente do sintoma de obstrução nasal. Porém, a interferência do uso de corticoide tópico, bem como a dificuldade de avaliar esses sintomas de maneira objetiva, constitui um fator de confusão e torna essa avaliação complexa.

Este estudo é o primeiro a avaliar de maneira controlada, com randomização e cegamento dos participantes e pesquisadores, o impacto da cirurgia das conchas nasais sobre os SANOS em pacientes submetidos a rinosseptoplastia, utilizando um grupo controle submetido a rinosseptoplastia, mas sem intervenção alguma sobre as conchas inferiores. Existem alguns estudos controlados anteriores, como os de Chen et al. (19), e de Bakshi et al. (20) que comparam, por meio de ECR, diferentes técnicas de intervenção nas conchas nasais inferiores com o objetivo de avaliar o impacto dessas técnicas sobre os SANOS e a obstrução nasal. Em ambos os estudos, houve melhora não somente dos sintomas obstrutivos, mas também dos SANOS.

Um resultado importante deste estudo foi uma menor frequência de uso de corticoide nasal tópico no grupo intervenção aos 90 dias de pós-operatório. A utilização de corticosteroides é um fator de confusão em potencial. Porém, por razões éticas, a medicação foi disponibilizada aos participantes que apresentassem sintomas persistentes ou de intensidade moderada/grave. Para controlar esse possível viés, foi seguido um protocolo de prescrição igual nos dois grupos em ambos os estudos, e o uso de corticosteroides foi incluído no modelo de regressão utilizado na presente análise de dados.

Outro resultado a ser destacado foi a menor frequência do uso de anti-histamínico oral aos 90 dias de pós-operatório no grupo intervenção. O uso dessa

medicação também é um fator de confusão em potencial, mas, pelos mesmos motivos justificados para prescrição dos esteroides, também foram disponibilizados anti-histamínicos aos participantes. A orientação foi de utilizar quando sintomáticos, sendo que a frequência do uso foi questionada e registrada nas consultas.

Mensurar a eficácia de uma intervenção sobre uma doença que sofre influência de diversos fatores é tarefa desafiadora. Além da característica multifatorial, o uso de medicações impacta diretamente nos sintomas, modificando a intensidade das queixas clínicas (9). Por essas razões, os ensaios clínicos que compõem o presente estudo foram pragmáticos, mensuraram a efetividade e incluíram pacientes reais da prática clínica diária, sob influência de seu dia a dia real.

A compreensão dos motivos pelos quais as intervenções sobre as conchas nasais inferiores impactam os SANOS remete à fisiopatologia da RA. O epitélio das conchas é local chave na gênese de reações alérgicas (13). Consequentemente, uma redução tecidual tenderia a reduzir os sintomas nasais da patologia (16)(17). Aparentemente, uma lesão em terminações nervosas autonômicas presentes na submucosa responsáveis pelo controle do ingurgitamento de vasos, pela produção de muco e de imunoglobulinas leva à melhora de espirros e de rinorreia (16). A substituição por tecido conjuntivo cicatricial contribui para melhora de coriza (16). Em um estudo comparando as características histológicas entre dois grupos de pacientes com RA que foram submetidos turbinectomia, Lukka et al.(13) observaram o restabelecimento de um padrão histológico semelhante ao encontrado em pacientes não portadores da doença.

Não existe consenso sobre a técnica ideal para a cirurgia de conchas inferiores (2). Entre as mais utilizadas estão as que reduzem o volume “a frio”, como a turbinectomia parcial, e métodos térmicos, como a eletrocauterização (21). O conceito comumente aceito é o de evitar reduções agressivas do volume tecidual, devido ao risco de síndrome de nariz vazio (2)(22)(23). No presente estudo não houve diferença na frequência de SANOS aos 90 dias de pós-operatório, independentemente da técnica cirurgia de concha nasal inferior utilizada.

A melhora dos SANOS que obtivemos no grupo intervenção vai ao encontro dos achados na literatura. Os estudos de Mori et al. em 1999 (16) e posteriormente em 2002 (24) evidenciaram uma melhora não somente da obstrução nasal em pacientes submetidos a turbinectomia submucosa, mas também dos espirros, da



coriza e do prurido. Chen et al. (19) e Caffier et al. (25) também encontraram resultados semelhantes. Hamerschmidt et al. (27) seguiram uma coorte de dois grupos submetidos a turbinoplastia, um com SANOS e hipertrofia de conchas nasais inferiores e outro somente com queixa obstrutiva e relacionada à hipertrofia de concha nasal inferior. O grupo com sintomas alérgico apresentou redução significativa dos SANOS em relação ao pré-operatório. Entretanto, nenhum desses estudos teve rigidez metodológica, com randomização e cegamento dos pesquisadores e participantes.

Não encontramos diferença na frequência dos SANOS aos 90 dias entre os grupos. A ausência de diferença pode ter sido em função do maior uso de tratamento clínico para RA no grupo controle. Para controle desse potencial fator de confusão, fizemos uma análise ajustada para uso de corticoide tópico. Outra explicação possível para melhora dos SANOS é a potencial influência do tratamento do desvio septal nos sintomas alérgicos. Conforme estudo de Kim et al. (27), a septoplastia pode causar um impacto positivo sobre os SANOS em pacientes com diagnóstico de RA. Nesse estudo, os autores encontraram melhor desempenho no escore pós-operatório do questionário validado para RA e asma *Rhinasthma* (28) no grupo que foi submetido a septoplastia associada a turbinoplastia submucosa em comparação ao grupo submetido somente a turbinoplastia submucosa. Teoricamente, uma normalização do fluxo aéreo reduziria a inflamação nas fossas nasais, podendo impactar nos SANOS.

Apesar de este estudo ter alto rigor metodológico, apresenta algumas limitações. Os estudos anteriores foram desenhados para avaliar a qualidade de vida relacionada à obstrução nasal. Os SANOS foram coletados através do questionário elaborado pelo *2008 ARIA Guidelines* (15) para diagnóstico clínico de RA, mas não foram utilizadas escalas análogo-visuais ou um sistema de graduação de intensidade dos sintomas. O seguimento dos pacientes foi de apenas 3 meses pós-operatório. Entretanto, em geral assume-se que em 3 meses há contração cicatricial máxima tecidual e, se não houve diferença na frequência dos SANOS nesse período, haveria baixa probabilidade de haver a longo prazo (10). O tamanho da amostra pode ser discutido, já que a amostragem dos estudos originais foi calculada para o desfecho da escala NOSE-p e não para desfechos de RA. A ausência de diferença entre os grupos poderia ser atribuída a um potencial erro beta. Entretanto, ao avaliarmos a frequência dos SANOS entre os grupos, nosso desfecho primordial, encontramos resultados

absolutos praticamente iguais entre os grupos. Dessa forma, mesmo aumentando infinitamente a amostra procurando um resultado estatisticamente significativo, ainda assim, este teria mínima relevância ou significância clínica.

## **CONCLUSÃO**

A redução da necessidade de medicação aos 90 dias de pós-operatório indica um benefício da cirurgia das conchas inferiores associada a rinosseptoplastia em pacientes com diagnóstico de RA. Futuros ensaios clínicos com participantes com queixas predominantes de SANOS, aferidos por escalas validadas para qualidade de vida relacionada à RA, são necessários para confirmarmos o potencial benefício da intervenção das conchas inferiores sobre os SANOS.

## REFERÊNCIAS

1. Leong SC, Eccles R. Inferior turbinate surgery and nasal airflow: evidence-based management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Feb;18(1):54–9.
2. Veit JA, Nordmann M, Dietz B, Sommer F, Lindemann J, Rotter N, et al. Three different turbinoplasty techniques combined with septoplasty: Prospective randomized trial. *The Laryngoscope*. 2017 Feb;127(2):303–8.
3. Passàli D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999 Jun;108(6):569–75.
4. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 8;
5. Passàli D, Passàli FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003 Aug;112(8):683–8.
6. Kim DH, Park HY, Kim HS, Kang SO, Park JS, Han NS, et al. Effect of septoplasty on inferior turbinate hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Apr;134(4):419–23.
7. Downs BW. The Inferior Turbinate in Rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2017 May;25(2):171–7.
8. Grymer LF. Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry. *The Laryngoscope*. 1995 Apr;105(4 Pt 1):429–31.
9. Lavinsky-Wolff M, Camargo HL, Barone CR, Rabaioli L, Wolff FH, Dolci JEL, et al. Effect of turbinate surgery in rhinoseptoplasty on quality-of-life and acoustic rhinometry outcomes: a randomized clinical trial. *The Laryngoscope*. 2013 Jan;123(1):82–9.
10. de Moura BH, Migliavacca RO, Lima RK, Dolci JEL, Becker M, Feijó C, et al. Partial inferior turbinectomy in rhinoseptoplasty has no effect in quality-of-life outcomes: A randomized clinical trial. *The Laryngoscope*. 2018;128(1):57–63.
11. Grymer LF, Gregers-Petersen C, Baymler Pedersen H. Influence of lateral osteotomies in the dimensions of the nasal cavity. *The Laryngoscope*. 1999 Jun;109(6):936–8.
12. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology*. 1991 Mar;29(1):35–47.

13. Lukka VK, Jacob TM, Jeyaseelan V, Rupa V. Do turbinate reduction procedures restore epithelial integrity in patients with turbinate hypertrophy secondary to allergic rhinitis? A histopathological study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg.* 2018 Jun;275(6):1457–67.
14. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):466–76.
15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008 Apr;63 Suppl 86:8–160.
16. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* 1999 Nov;29(11):1542–8.
17. Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Jun;44(3):779–95, xi.
18. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2004 Feb;130(2):157–63.
19. Chen Y-L, Tan C-T, Huang H-M. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *The Laryngoscope.* 2008 Jul;118(7):1270–4.
20. Bakshi SS, Shankar Manoharan K, Gopalakrishnan S. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical study. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2017 Mar 23;1–6.
21. Huang T-W, Cheng P-W. Changes in nasal resistance and quality of life after endoscopic microdebrider-assisted inferior turbinoplasty in patients with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Sep;132(9):990–3.
22. Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, Ventura L, Laurino S, Lauriello M. Turbinoplasty with quantific molecular resonance in the treatment of persistent moderate-severe allergic rhinitis: Comparative analysis of efficacy. *Am J Rhinol Allergy.* 2014 Apr;28(2):164–8.
23. Coste A, Dessi P, Serrano E. Empty nose syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012 Apr;129(2):93–7.

24. Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2002 May;112(5):865–9.
25. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Lück S, Enzmann H, Haisch A. Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. *Lasers Med Sci*. 2011 Jan;26(1):57–67.
26. Hamerschmidt R, Hamerschmidt R, Moreira ATR, Tenório SB, Timi JRR. Comparison of turbinoplasty surgery efficacy in patients with and without allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;82(2):131–9.
27. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2011 Dec;145(6):910–4.
28. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, Specchia C, Passalacqua G, Venturi S, et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003 Apr;58(4):289–94.

**ARTIGO EM INGLES**

**Impact of turbinate reduction on non-obstructive symptoms in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.**

**Running title: Turbinate surgery and allergic rhinitis**

João Pedro Tedesco Garcia, MD

Graduate Program in Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS),  
Porto Alegre, RS, Brazil.

**Financial disclosure:** The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

**Conflict of Interest:** The authors have no conflicts of interest to disclose.

Corresponding author

João Pedro Tedesco Garcia

Av. Diário de Notícias 1624/603/torre 2

90810-080 – Porto Alegre, RS

Brazil

Phone: +55-51-99615.4290

[jptg@terra.com.br](mailto:jptg@terra.com.br)

Total text word count: 2785

Abstract word total count: 258

Number of tables and figures: 5

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the impact of nasal turbinate surgery on non-obstructive allergic symptoms (nasal discharge, sneezing, nose itching, and allergic conjunctivitis) in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.

**Methods:** Secondary analysis of aggregated data from two randomized controlled trials. Participants with allergic rhinitis aged  $\geq 16$  years were recruited from a university hospital outpatient clinic. Data from two groups were analyzed: patients with rhinoseptoplasty and concomitant turbinate reduction (intervention group) and patients with rhinoseptoplasty only (control group). The 90-day postoperative frequency of non-obstructive allergic symptoms and of nasal steroid and oral antihistamine use were analyzed.

**Results:** Data from 100 patients were studied. The groups were similar in terms allergic symptom intensity. Mean age was  $34 \pm 13$  years in the intervention group and  $34 \pm 16$  in the control group. The frequency of non-obstructive allergic symptoms decreased 90 days after the procedure with or without turbinate reduction ( $P < 0.01$ ). There was no difference between the groups in the frequency of non-obstructive allergic symptoms at 90 days ( $P = 0.211$ ). Use of topical nasal steroid ( $P < 0.05$ ) and oral antihistamines ( $P < 0.05$ ) decreased significantly in the intervention group at 90 days.

**Conclusions:** Turbinate reduction performed in association with rhinoseptoplasty did not reduce the frequency of non-obstructive allergic symptoms 90 days after the procedure. However, the observed decrease in nasal steroid and oral antihistamine use suggests an impact of turbinate reduction on medication use in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.

**Keywords:** turbinates; rhinoplasty; nasal surgical procedures; rhinitis, allergic; randomized controlled trial. **Trial registration:** ClinicalTrials.gov database (NCT01457638 and NCT02231216)



## INTRODUCTION

Inferior turbinate surgery, a common nasal procedure,<sup>1-3</sup> is indicated in patients with nasal obstruction associated with turbinate hypertrophy when nonsurgical strategies fail. It is commonly performed in association with procedures to correct other causes of nasal obstruction, deviated nasal septum, and internal valve stenosis.<sup>4-6</sup> Rhinoseptoplasty is also often performed concomitantly with inferior turbinate surgery with the aim of preserving the total breathing area which is surgically reduced, even though there is no evidence of efficacy regarding this aspect.<sup>7-12</sup>

Allergic rhinitis (AR) is one of the main causes of turbinate enlargement.<sup>13</sup> AR is characterized by hypersensitivity induced by immune-mediated inflammation resulting from the exposure of nasal mucosa to specific allergens.<sup>4, 14, 15</sup> Symptoms of AR include rhinorrhea, nasal obstruction, sneezing, and post-nasal drip that resolve spontaneously or following treatment.<sup>15</sup> Inferior turbinate mucosa plays a central role in the pathophysiology of AR.<sup>16, 17</sup> The continuous allergic process causes engorgement of turbinate tissue, producing obstructive symptoms. In addition, the inflammatory process affecting turbinate epithelium and submucosa has also been linked to non-obstructive symptoms such as nasal secretion, discharge, and sneezing.<sup>16</sup>

Considering the major role played by inferior turbinates in AR, it would be fair to hypothesize that surgical reduction of tissue affected by inflammation might curtail the allergic process, in addition to increasing nasal patency.<sup>15, 16</sup> However, the literature still lacks controlled studies investigating this topic. The high prevalence of AR, which may affect up to 40% of the world population, with an economic impact close to US\$ 4.5 billion reported in the United States,<sup>14</sup> warrants the search for treatment alternatives/strategies. Therefore, the present study aims at evaluating the impact of inferior turbinate surgery on non-obstructive allergic symptoms (NOAS) in patients with AR.

## **MATERIALS AND METHODS**

We performed a secondary analysis of unpublished data from two double-blind randomized controlled trials (RCT) previously performed by our research group to evaluate the clinical impact of inferior turbinate reduction on quality of life (QoL) in patients undergoing primary rhinoseptoplasty.<sup>9, 10</sup> These RCTs were designed to measure the relative change in QoL scores obtained with the validated Brazilian Portuguese version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE-p) scale.<sup>18</sup>

The present secondary analysis was granted Institutional Review Board (IRB) approval, and investigators signed a nondisclosure agreement for the use of secondary data.

### **RCT sample and protocol**

Details of the RCTs have been described elsewhere.<sup>9, 10</sup> Briefly, patients with an existing diagnosis of AR were recruited at the Ear, Nose, and Throat (ENT) outpatient clinic (Facial Plastic Surgery Division, Otolaryngology and Head & Neck Surgery) in a tertiary university hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) in southern Brazil. Individuals aged  $\geq 16$  years, with indication for primary rhinoseptoplasty for functional and/or esthetic reasons were eligible. Exclusion criteria were previous nasal surgery, nasal obstruction resulting strictly from inferior turbinate enlargement, and/or concomitant surgical procedures such as functional endoscopic sinus surgery, adenoidectomy, blepharoplasty, or otoplasty.

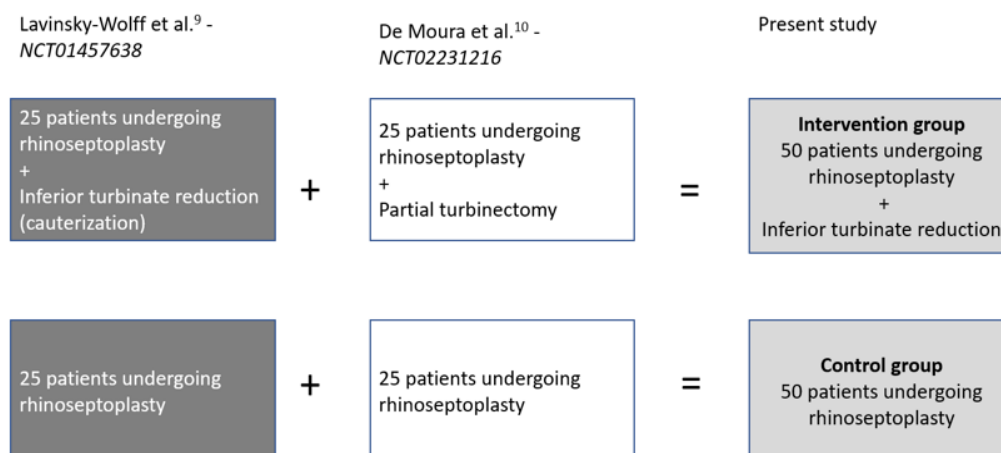
In the study by Lavinsky-Wolff et al.,<sup>9</sup> 50 patients were randomized to receive submucosal electrocauterization of inferior turbinates (25 patients) associated with rhinoseptoplasty or rhinoseptoplasty only (25 patients). In the study by De Moura et al.,<sup>10</sup> 50 patients were randomized to receive endoscopic partial inferior turbinectomy associated with rhinoseptoplasty (25 patients) or rhinoseptoplasty only (25 patients). Both studies employed a randomization sequence generated using a web-based tool (<http://randomization.com/>) by an independent investigator. A 1:1 allocation ratio was used to randomize patients with or without inferior turbinate surgery with blocks including 4 to 6 participants. Investigators involved in the recruitment and evaluation of patients were blinded to allocation sequence.

In both RCTs, participants were evaluated pre and postoperatively using a standard protocol administered by trained investigators who were blinded to the study intervention. Evaluations were performed preoperatively and at 7, 30, 60, and 90 days postoperatively. Patients were asked about symptoms of AR at all follow-up visits, and were classified according to symptom intensity and frequency as recommended by the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines,<sup>15</sup> into an intermittent or persistent category and a mild or moderate/severe category. Starting at the 30<sup>th</sup> postoperative day, topical nasal steroids (Budesonide 100 micrograms twice a day) were prescribed for all patients with mild and persistent symptoms and in those with moderate/severe symptoms.<sup>15</sup> If these symptoms were still present at 60 days postoperatively, Budesonide 200 microgram was prescribed. All patients were guided to use h1-antihistamines as needed.

### **Assessment of NOAS**

In the present study, NOAS were evaluated in RCT participants. As a first step, data from each trial were analyzed separately. After that, data were combined for analysis, with patients who had undergone inferior turbinate surgery forming an intervention group and patients receiving only rhinoseptoplasty analyzed as control group (Figure 1). NOAS recorded before the surgery were compared to NOAS at 90 days in both groups.

**Figure 1.** Study protocol.



### Primary outcome measure

As stated in the ARIA Guidelines,<sup>15</sup> clinical symptoms of AR include nasal obstruction, discharge, sneezing, itching, or allergic conjunctivitis lasting at least 1 hour and occurring on most days. The main outcome measure in the present study was a composite variable defined as the presence of one or more NOAS (discharge, sneezing, itching, and allergic conjunctivitis) lasting at least 1 hour on most days, in any season. Data were collected on the frequency of symptoms in the intervention and control groups at 90 days postoperatively.

### Secondary outcome measure

The frequency of topical nasal steroid and of oral antihistamine use 90 days postoperatively was analyzed as secondary outcome measure.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with SPSS 20 (IBM). Data were presented as means, standard deviation, number or percentage. Statistical significance was established at  $P = 0.05$ . Continuous variables were compared using Student's t test. The chi-square test was used for comparison of non-parametric variables. The frequency of allergic symptoms at 90 days postoperatively was performed using a Poisson regression model for robust variance adjusted for the use of topical nasal steroid and oral anti-histamine. A generalized estimating equation (GEE) was used to compare the frequency of each allergic symptom at preoperatively and 90 days postoperatively.

## RESULTS

One hundred patients were analyzed, 50 in the intervention group and 50 in the control group. Preoperatively, most reported moderate/severe allergic symptoms and nasal obstruction. Mean age was  $34\pm 13$  years in the intervention group and  $34\pm 16$  years in the control group (Table 1). Septal deviation was diagnosed in 93 participants (93%) – 48 in the intervention group and 45 in the control group. The groups were similar regarding severity of septal deviation.

**Table 1. Characteristics of the intervention and control groups.**

<b>Characteristic</b>	<b>Intervention group (n = 50)</b>	<b>Control group (n = 50)</b>
Mean age (SD), years	34 (13)	34(16)
Female sex, no. (%)	27(55.1)	26 (52)
Years of schooling, no. (%)		
≤8	11(22.4)	18(36.7)
9-11	25(51)	22(49)
≥12	13(26.5)	9(18.4)
NOAS		
Sneezing	23 (46)	23 (46)
Discharge	17 (34)	25 (50)
Itching	20 (40)	24 (48)
Allergic conjunctivitis	9 (18)	12 (24)
Nasal obstruction	47 (95.9)	48 (98)
Nose score, mean (SD)	70.2 (24.4)	78.7 (16.4)
ARIA symptom intensity, no. (%)		
Mild	5 (10.2)	4 (8.2)
Moderate-severe	44 (89.8)	45 (91.8)
Seasonal symptoms, no. (%)	36 (72)	34 (68)
Worst in, no. (%)		
Winter	21 (58)	22 (64)
Spring	7 (19)	7 (20)
Other	8 (22)	5(14)
Use of topical nasal steroid, no. (%)	22 (44.9)	24 (49)
Deviated septum, no (%)	48 (96)	45 (90)
Amount nasal obstruction caused by deviated septum, no (%)		
<25%	1(2)	0
25-50%	4 (8)	7 (15)
50-75%	14 (29)	14 (31)
>75%	29 (60)	24 (53)

SD, standard deviation; NOAS, non-obstructive allergic symptoms; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation; ARIA, Allergic Rhinitis and its impact on Asthma.

When each NOAS was analyzed independently, a reduction in the frequency of individual symptoms was noted 90 days postoperatively vs. preoperatively ( $P < 0.01$ ), except for allergic conjunctivitis ( $P = 0.112$ ) (Table 2). Regarding patients with seasonal complaints, there was no difference between the groups in the number of patients with exacerbations either at baseline ( $P = 0.389$ ) or 90 days postoperatively ( $P = 0.881$ ).

**Table 2. Frequency of NOAS in the intervention and control groups prior to surgery and 90 days postoperatively.**

Symptom, n (%)	Intervention group (n = 50)		Control group (n = 50)		P time	90 days
	Preoperative	90 days	Preoperative	90 days		
Sneezing	23/50(46%)	7/47(15%)	23/50(46%)	11/46(24%)	<0.01	0.416
Itching	20/50(40%)	9/47(19%)	24/50(48%)	10/45(22%)	<0.01	0.438
Discharge	17/50(34%)	11/47(23%)	25/50(50%)	8/46(17%)	<0.01	0.652
Allergic conjunctivitis	12/50(24%)	7/47(15%)	9/50(18%)	5/45(11%)	0.112	0.417

NOAS, non-obstructive allergic symptoms. Generalized estimating equation (GEE) for comparisons between the groups. P time; impact of time on pre- and postoperative frequency.

Both the use of topical steroids and the presence of NOAS were similar in the two groups prior to the surgery. At 90 days, the groups remained similar regarding nasal obstruction ( $P = 0.769$ ). The same was true for NOAS at 90 days ( $P = 0.211$ ), even after adjustment for topical nasal steroid ( $P = 0.482$ ) and oral antihistamine use ( $P = 0.915$ ). (table 3).

At three months postoperatively, nasal spray use was less frequent in the intervention group vs. controls (34% vs. 58% respectively;  $P = 0.017$ ). A protective effect (RR: 0.63; 95%CI: 0.42-0.93) was observed for steroid nasal spray in the intervention group. The frequency of oral antihistamine use was also lower in the intervention vs. the control group (4% vs. 22%;  $P = 0.025$ ). As a result, a protective effect for medication use was detected in the intervention group (RR: 0.81; 95%CI: 0.69-0.96) (Table 3).

**Table 3. Frequency of participants with one or more NOAS and medication use at 90 days postoperatively.**

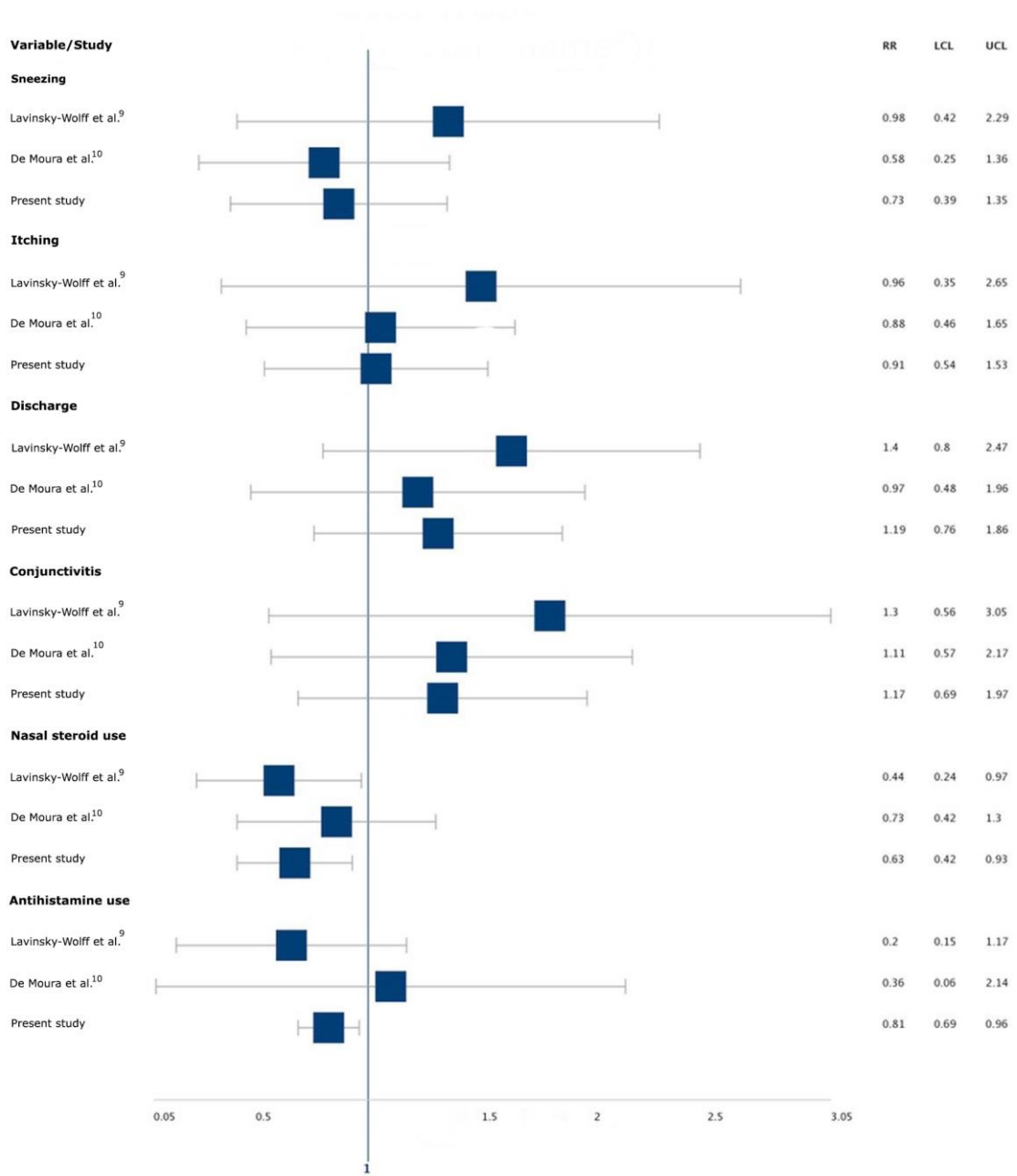
Variable, n (%)	Intervention group (n = 50)	Control group (n = 50)	<i>P</i>
One or more NOAS	19/50 (38%)	20/50 (40%)	0.211*/0.482**/ 0.915***
Topical nasal steroid (yes)	16/47 (34%)	27/46 (58%)	*0.017
Oral antihistamine (yes)	2/47 (4%)	10/46 (22%)	*0.023

NOAS, non-obstructive allergic symptoms. *P*: Poisson regression for robust variables; \*unadjusted; \*\*adjusted for steroid use, \*\*\*adjusted for oral antihistamine use.  $P < 0.05$ , Pearson  $\chi^2$ .

Our initial analysis of data from each individual trial<sup>9,10</sup> did not reveal significant differences in the frequency of NOAS and oral antihistamine use in groups with or without inferior turbinate intervention at 90 days. Regarding topical nasal steroid, data obtained by Lavinsky-Wolff et al.<sup>9</sup> revealed less frequent steroid use (24%) in the group with inferior turbinate cauterization as compared with the control group (54%) at 90 days ( $P = 0.030$ ). This suggests a protective role of inferior turbinate reduction against the use of topical nasal steroid (RR: 0.44; 95%CI: 0.2-0.97). These results are summarized in Figure 2.



**Figure 2.** Forest plot showing risk of symptoms and medication use 90 days after nasal turbinate reduction.



## DISCUSSION

The present study is the third by our group evaluating the impact of inferior turbinate surgery in patients submitted to rhinoseptoplasty. Lavinsky-Wolff et al.,<sup>9</sup> in 2013, and De Moura et al.,<sup>10</sup> in 2018, focused on QoL related to nasal obstruction measured by the NOSE scale. In the present study, a secondary analysis was performed by aggregating data from these two previous RCTs, focusing on NOAS. In addition to improvement in nasal obstruction, patients undergoing inferior turbinate surgery also often report improvement in all AR symptoms. However, analysis of this relationship is complex and confounded by topical steroid use and by the difficulty in assessing these symptoms objectively.

To the best of our knowledge, the present study is the first to evaluate in a controlled manner, albeit based on secondary data, the impact of nasal turbinate surgery on NOAS in patients undergoing rhinoseptoplasty. The data analyzed in this study were produced with randomization and blinding of participants and investigators and having a control group of patients undergoing rhinoseptoplasty without inferior turbinate reduction. Previous RCTs<sup>19, 20</sup> have compared several interventions for turbinate reduction with the aim of evaluating the impact on NOAS and nasal obstruction, and noted improvement in NOAS as well as obstruction symptoms.

An important finding of the present study was a lower frequency of topical nasal steroid use in the intervention group observed 90 days after the procedure. The use of steroids is a potential confounding factor. Nevertheless, for ethical reasons, the medication was provided to patients with persistent or moderate-severe intensity AR symptoms. To control for this potential bias, a single prescription protocol was used for all participants in both RCTs, and contemplated in our regression model.

Also noteworthy was the lower frequency of antihistamine use at 90 days postoperatively in the intervention group. The use of this medication is also a potential confounding factor; however, antihistamines were provided to participants as was done with nasal steroids. Patients were guided to use the medication in the presence of symptoms, with the frequency of use informed and recorded during the follow-up consultations.

Measuring the efficacy of an intervention in multifactorial diseases is challenging and further complicated by the use of one or several medications that directly impact symptoms, producing changes in the intensity of clinical complaints.<sup>9</sup> For that reason, the RCTs on which the present study was based were designed as pragmatic trials, which measured effectiveness and included real-world patients recruited from an outpatient clinic, influenced by aspects of their usual routine.

A possible explanation for the impact of inferior turbinate surgery on NOAS is found in the pathophysiology of AR. Turbinate epithelium is a key site for the genesis of allergic reactions.<sup>13</sup> Consequently, tissue reduction might lead to fewer/less intense symptoms.<sup>16, 17</sup> Apparently, resection of autonomic nervous in the submucosa, which are responsible for the control of vessel engorgement and mucus and immunoglobulin production leads to improvement in sneezing and rhinorrhea.<sup>16</sup> The replacement with scar tissue contributes to the improvement in discharge.<sup>16</sup> In a study comparing the histopathological characteristics of two groups with AR submitted to turbinectomy, Lukka et al.<sup>13</sup> found restoration of a histological pattern that was similar to that of patients without the disorder.

There is no consensus regarding the ideal technique for inferior turbinate surgery.<sup>2</sup> The most widely used techniques rely on “cold” volume reduction, such as partial turbinectomy, and on thermal methods, such as electrocauterization.<sup>21</sup> The underlying rationale is usually to avoid aggressive reductions in tissue volume to prevent empty nose syndrome.<sup>2, 22, 23</sup> In the present study, no differences were detected in the frequency of NOAS at 90 days regardless of the type of technique employed for turbinate reduction.

The improvement in NOAS detected in the intervention group supports previous findings from the literature. Mori et al.<sup>16, 24</sup> showed evidence of improvement not only in nasal obstruction following submucosal turbinectomy, but also in sneezing, discharge, and itching. Chen et al.<sup>19</sup> and Caffier et al.<sup>25</sup> reported similar results. More recently, Hamerschmidt et al.<sup>26</sup> studied a cohort including two groups with inferior turbinate hypertrophy undergoing turbinoplasty, one with NOAS and the other with nasal obstruction. The group with allergy symptoms had significant reduction in NOAS as compared to the preoperative period. It should be noted, however, that none of these studies involved randomization of participants and blinding of participants and investigators.

There was no difference in the frequency of NOAS between our groups at 90 postoperative days. This might be linked to the increased frequency of clinical treatment of AR in the control group. To control for this potential confounding factor, we performed an analysis adjusted for topical steroid and oral antihistamine use. Another possible explanation for the improvement in NOAS is the potential influence of septal deviation treatment on allergic symptoms. According to Kim et al.,<sup>27</sup> septoplasty may have a positive impact on NOAS in patients with a diagnosis of AR. That study reported an improved postoperative score obtained with Rhinasthma,<sup>28</sup> a validated instrument for assessment of AR and asthma, in a group submitted to septoplasty associated with submucosal turbinoplasty in comparison to a group submitted only to submucosal turbinoplasty. In theory, normalization of air flow could reduce inflammation in the nasal cavities, impacting NOAS.

Despite the strict methodological criteria employed in the present study, some limitations must be addressed. The RCTs whose data we analyzed were designed for assessment of nasal obstruction-related QoL. Information regarding NOAS was collected using the ARIA Guidelines<sup>15</sup> questionnaire designed for clinical diagnosis of AR, but visual/verbal analogue scales were not used to gauge the intensity of symptoms. Patient follow-up was limited to 90 days after the procedure. However, it is generally assumed that at three months there is maximal scar tissue contraction; therefore, if no difference in NOAS was detected at 90 days, it seems unlikely that this difference would emerge in the long term.<sup>10</sup> Another issue may be the sample size, which was originally calculated to detect differences in the NOSE scale, and not AR outcomes. The absence of difference between the groups could be attributed to a potential beta error. However, the frequency of NOAS, our primary outcome, was virtually the same in our groups. Therefore, increasing the sample size in search of statistical significance would not be clinically relevant.

## **CONCLUSION**

The present findings show a beneficial reduction in medication use 90 days after inferior turbinate surgery with rhinoseptoplasty in patients with AR. Future clinical trials including participants whose main complaint is NOAS, employing validated scales to determine RA-related QoL, are necessary to confirm the potential benefit of inferior turbinate reduction on NOAS.

**VER EM ANEXO 1**

Cópia em PDF do artigo do autor *Inferior Turbinate Reduction during Rhinoplasty: Is There Any Effect on Rhinitis Symptoms?*, com as modificações sugeridas pela banca e pelos revisores e *Published online: 2021-08-05* na revista *Int Arch Otorhinolaryngol* (29).

## REFERENCES

1. Leong SC, Eccles R. Inferior turbinate surgery and nasal airflow: evidence-based management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;18(1):54-9.
2. Veit JA, Nordmann M, Dietz B, et al. Three different turbinoplasty techniques combined with septoplasty: Prospective randomized trial. *Laryngoscope.* 2017;127(2):303-08.
3. Passali D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(6):569-75.
4. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):950-58.
5. Passali D, Passali FM, Damiani V, Passali GC, Bellussi L. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(8):683-8.
6. Kim DH, Park HY, Kim HS, et al. Effect of septoplasty on inferior turbinate hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;134(4):419-23.
7. Downs BW. The Inferior Turbinate in Rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2017;25(2):171-77.
8. Grymer LF. Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry. *Laryngoscope.* 1995;105(4 Pt 1):429-31.
9. Lavinsky-Wolff M, Camargo HL, Jr., Barone CR, et al. Effect of turbinate surgery in rhinoseptoplasty on quality-of-life and acoustic rhinometry outcomes: a randomized clinical trial. *Laryngoscope.* 2013;123(1):82-9.
10. De Moura BH, Migliavacca RO, Lima RK, et al. Partial inferior turbinectomy in rhinoseptoplasty has no effect in quality-of-life outcomes: a randomized clinical trial. *Laryngoscope.* 2018;128(1):57-63.
11. Grymer LF, Gregers-Petersen C, Baymler Pedersen H. Influence of lateral osteotomies in the dimensions of the nasal cavity. *Laryngoscope.* 1999;109(6):936-8.
12. Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology.* 1991;29(1):35-47.
13. Lukka VK, Jacob TM, Jeyaseelan V, Rupa V. Do turbinate reduction procedures restore epithelial integrity in patients with turbinate hypertrophy secondary to

- allergic rhinitis? A histopathological study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(6):1457-67.
14. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
  15. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8-160.
  16. Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(11):1542-8.
  17. Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):779-95, xi.
  18. Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(2):157-63.
  19. Chen YL, Tan CT, Huang HM. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2008;118(7):1270-4.
  20. Bakshi SS, Shankar Manoharan K, Gopalakrishnan S. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical study. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(8):856-61.
  21. Huang TW, Cheng PW. Changes in nasal resistance and quality of life after endoscopic microdebrider-assisted inferior turbinoplasty in patients with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(9):990-3.
  22. Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, Ventura L, Laurino S, Lauriello M. Turbinoplasty with quantac molecular resonance in the treatment of persistent moderate-severe allergic rhinitis: Comparative analysis of efficacy. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(2):164-8.
  23. Coste A, Dessi P, Serrano E. Empty nose syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(2):93-7.
  24. Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2002;112(5):865-9.
  25. Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Luck S, Enzmann H, Haisch A. Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. *Lasers Med Sci*. 2011;26(1):57-67.



26. Hamerschmidt R, Hamerschmidt R, Moreira AT, Tenorio SB, Timi JR. Comparison of turbinoplasty surgery efficacy in patients with and without allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(2):131-9.
27. Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(6):910-4.
28. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003;58(4):289-94.
29. Garcia JPT, Moura BH, Rodrigues VH, Vivian MA, Azevedo SM, Dolci JEL, Migliavacca R, Lavinsky-Wolf M. Inferior Turbinate Reduction during Rhinoplasty: Is There Any Effect on Rhinitis Symptoms? *Int Arch Otorhinolaryngol*. Published online: 2021-08-05 "disponível em <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0041-1726046.pdf>" DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726046>.

**ANEXO 1.**

Artigo Publicado

# Inferior Turbinate Reduction during Rhinoplasty: Is There Any Effect on Rhinitis Symptoms?

João Pedro T. Garcia<sup>1</sup> Bianca H. de Moura<sup>2</sup> Vinícius H. Rodrigues<sup>3</sup> Manoela A. Vivan<sup>3</sup>  
Simone M. de Azevedo<sup>3</sup> José Eduardo L. Dolci<sup>4</sup> Raphaella Migliavacca<sup>5</sup> Michelle Lavinsky-Wolff<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Graduate Program in Surgery, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>2</sup> Otolaryngology Service, Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>3</sup> School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>4</sup> Otolaryngology Service, Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

<sup>5</sup> Otolaryngology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil

**Address for correspondence** João Pedro Tedesco Garcia, MD, Av. Diário de Notícias, 1624/603, torre 2, 90810-080 - Porto Alegre, RS, Brazil (e-mail: jptg@terra.com.br).

Int Arch Otorhinolaryngol

## Abstract

**Introduction** Inferior turbinate surgery is often performed concomitantly with rhinoseptoplasty. As inferior turbinates play a major role in allergic rhinitis, it seems reasonable to suggest that inferior turbinate surgery reduces allergy.

**Objective** To assess the impact of nasal turbinate surgery on non-obstructive allergic symptoms (nasal discharge, sneezing, pruritus, and allergic conjunctivitis) and on the use of allergic medication in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.

**Methods** Secondary analysis of aggregated data from two randomized controlled trials. Participants with allergic rhinitis aged  $\geq 16$  years were recruited. Data from two groups were analyzed: patients with rhinoseptoplasty and concomitant turbinate reduction (intervention group) and patients with rhinoseptoplasty only (control group). The 90-day postoperative frequency of non-obstructive allergic symptoms and of nasal steroid and oral antihistamine use were analyzed.

**Results** A total of 100 patients were studied. The groups were similar in terms of allergic symptom intensity and mean age. The frequency of non-obstructive allergic symptoms decreased 90 days postoperative in both groups ( $p < 0.01$ ). There was no difference between the groups in the frequency of non-obstructive allergic symptoms at 90 days ( $p = 0.835$ ). Topical nasal steroid and oral histamine antagonist use decreased in the intervention group at 90 days ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions** Ninety days after the surgery, turbinate reduction performed in association with rhinoseptoplasty did not reduce the frequency of non-obstructive allergic symptoms more than rhinoplasty alone. However, the observed decrease in nasal steroid and oral antihistamine use suggests an impact of turbinate reduction on medication use in patients with allergic rhinitis undergoing rhinoseptoplasty.

**Trial Registration** ClinicalTrials.gov database (NCT01457638 and NCT02231216).

## Keywords

- ▶ turbinates
- ▶ rhinoplasty
- ▶ rhinitis
- ▶ allergic
- ▶ randomized controlled trial
- ▶ steroids

received  
August 10, 2020  
accepted  
December 8, 2020

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726046>.  
ISSN 1809-9777.

© 2021. Fundação Otorrinolaringologia. All rights reserved.  
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)  
Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

## Introduction

Inferior turbinate surgery, which is a common nasal procedure,<sup>1-3</sup> is indicated in patients with nasal obstruction associated with turbinate hypertrophy when nonsurgical strategies fail. It is commonly performed in association with procedures to correct other causes of nasal obstruction, deviated nasal septum, and internal valve stenosis.<sup>4-6</sup> Rhinoseptoplasty is also often performed concomitantly with inferior turbinate surgery with the aim of preserving the total breathing area which is surgically reduced, even though there is no evidence of efficacy regarding this aspect.<sup>7-12</sup>

Allergic rhinitis (AR) is one of the main causes of turbinate enlargement.<sup>13</sup> It is characterized by hypersensitivity induced by immune-mediated inflammation resulting from the exposure of the nasal mucosa to specific allergens.<sup>4,14,15</sup> Symptoms of AR include rhinorrhea, nasal obstruction, sneezing, and postnasal drip that resolve spontaneously or following treatment.<sup>15</sup> The inferior turbinate mucosa plays a central role in the pathophysiology of AR.<sup>16,17</sup> The continuous allergic process causes engorgement of the turbinate tissue, producing obstructive symptoms. In addition, the inflammatory process affecting the turbinate epithelium and submucosa has also been linked to non-obstructive symptoms such as nasal secretion, discharge, and sneezing.<sup>16</sup>

Considering the major role played by the inferior turbinates in AR, it would be fair to hypothesize that surgical reduction of the tissue affected by inflammation might curtail the allergic process, in addition to increasing nasal patency.<sup>15,16</sup> However, the literature still lacks controlled studies investigating this topic. The high prevalence of AR, which may affect up to 40% of the world population, with an economic impact close to US\$ 4.5 billion reported in the United States,<sup>14</sup> warrants the search for treatment alternatives/strategies. Therefore, the present study aims to evaluate the impact of inferior turbinate surgery on non-obstructive allergic symptoms (NOAS) in patients with AR.

## Materials and Methods

We performed a secondary analysis of unpublished data from two double-blind randomized controlled trials (RCTs) previously performed by our research group to evaluate the clinical impact of inferior turbinate reduction on the quality of life (QoL) of patients undergoing primary rhinoseptoplasty.<sup>9,10</sup> These RCTs were designed to measure the relative change in QoL scores obtained with the validated Brazilian Portuguese version of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE-p) scale.<sup>18</sup>

The present secondary analysis was granted approval by the Research Ethics Committee at our institution (number 20180109), and investigators signed a nondisclosure agreement for the use of secondary data.

### RCT Sample and Protocol

Details of the RCTs have been described elsewhere.<sup>9,10</sup> Briefly, patients with an existing diagnosis of AR were

recruited at the ear, nose, and throat (ENT) outpatient clinic (Facial Plastic Surgery Division, Otolaryngology and Head & Neck Surgery) of a tertiary university hospital (Hospital de Clínicas de Porto Alegre) in southern Brazil. Individuals aged  $\geq 16$  years, with indication for primary rhinoseptoplasty for functional and/or esthetic reasons were eligible. The exclusion criteria were previous nasal surgery, nasal obstruction resulting strictly from inferior turbinate enlargement, and/or concomitant surgical procedures, such as functional endoscopic sinus surgery, adenoidectomy, blepharoplasty, or otoplasty.

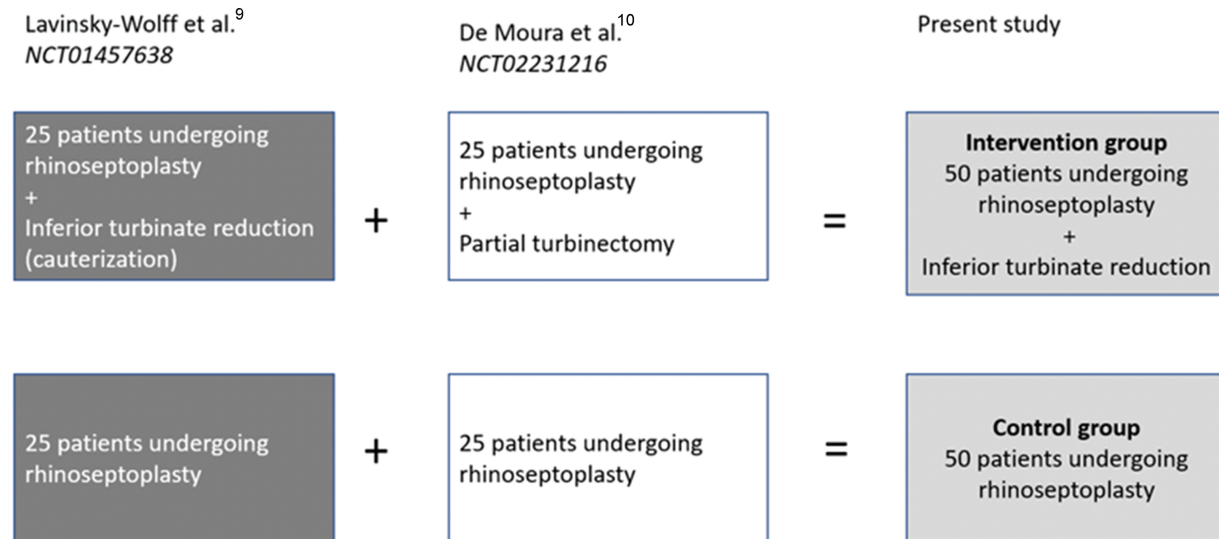
In the study by Lavinsky-Wolff et al.,<sup>9</sup> 50 patients were randomized to receive submucosal electrocauterization of the inferior turbinates (25 patients) associated with rhinoseptoplasty, or rhinoseptoplasty only (25 patients). In the study by De Moura et al.,<sup>10</sup> 50 patients were randomized to receive endoscopic partial inferior turbinectomy associated with rhinoseptoplasty (25 patients), or rhinoseptoplasty only (25 patients). Both studies employed a randomization sequence generated using a web-based tool (<http://randomization.com/>) by an independent investigator. A 1:1 allocation ratio was used to randomize patients with or without inferior turbinate surgery with blocks including 4 to 6 participants. Investigators involved in the recruitment and evaluation of the patients were blinded to allocation sequence.

In both RCTs, participants were evaluated pre and postoperatively using a standard protocol administered by trained investigators who were blinded to the study intervention. Evaluations were performed preoperatively and at 7, 30, 60, and 90 days postoperatively. The diagnosis of AR was based on the presence of two or more of the following symptoms (as stated in the 2008 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [ARIA] guidelines): watery rhinorrhea, sneezing, nasal obstruction, nasal pruritus, and allergic conjunctivitis for more than 1 hour on most days.<sup>15</sup> Patients were asked about symptoms of AR at all follow-up visits, and were classified according to symptom intensity and frequency into an intermittent or persistent category and a mild or moderate/severe category according to the ARIA guidelines.<sup>15</sup>

Starting on postoperative day 30, a topical nasal steroid (budesonide 100 micrograms twice a day) was prescribed for 30 days to all patients with mild and persistent symptoms and to those with moderate/severe symptoms.<sup>15</sup> From postoperative day 60 to 90, budesonide 100 micrograms once a day was prescribed if symptoms improved, or budesonide 200 micrograms twice a day if symptoms persisted. All patients were advised to use h1-antihistamines as required.

At baseline, the NOSE-p scale<sup>18</sup> was administered to all patients to assess outcomes in nasal obstruction in the trials. A score of 0 indicates no problems with nasal obstruction, and a score of 100 indicates the worst possible problems with nasal obstruction.

At all follow-up visits, the patients answered a standardized questionnaire about medications used for AR. The questionnaire included questions about whether the patient was using topical nasal corticosteroids and whether there



**Fig. 1** Study protocol.

was a need for oral antihistamine medication in the past 30 days.

### Assessment of NOAS

In the present study, NOAS were evaluated in RCT participants. As a first step, data from each trial were analyzed separately. In the turbinate surgery group (which included 50 patients), 25 patients underwent submucosal electrocauterization and 25 patients underwent partial inferior turbinectomy. These data were combined for analysis, with patients who had undergone inferior turbinate surgery forming an intervention group and patients receiving only rhinoseptoplasty analyzed as a control group (►Fig. 1). Non-obstructive allergic symptoms at 90 days were compared between the groups. Also, NOAS recorded before surgery were compared with NOAS at 90 days in both groups.

### Primary Outcome Measure

Patients were asked about clinical symptoms of AR, as stated in the ARIA guidelines,<sup>15</sup> at all follow-up visits using a standard protocol administered by trained investigators who were blinded to the study intervention. Non-obstructive allergic symptoms were defined as discharge, sneezing, itching, or allergic conjunctivitis lasting at least 1 hour and occurring on most days.

The main outcome measure in the present study was a composite variable defined as the presence of one or more NOAS at baseline and 90 days postoperatively.

### Secondary Outcome Measure

The frequency of topical nasal steroid and of oral antihistamine use 90 days postoperatively was analyzed as a secondary outcome measure.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armond, NY, USA). Data were presented as means, standard deviation, number or

percentage. Statistical significance was established at  $p = 0.05$ . Continuous variables were compared using the Student *t*-test. The chi-squared test was used for comparison of non-parametric variables. The frequency of allergic symptoms at 90 days postoperatively was analyzed using a Poisson regression model for robust variance adjusted for the use of topical nasal steroid and oral antihistamine. A generalized estimating equation (GEE) was used to compare the frequency of each allergic symptom preoperatively and at 90 days postoperatively.

### Results

One hundred patients were analyzed, 50 in the intervention group and 50 in the control group (►Fig. 1). In each group, 3 patients were lost to follow-up, adding to a total of 6 patients (6%). Preoperatively, most patients reported moderate/severe allergic symptoms and nasal obstruction. The mean age was  $34 \pm 13$  years in the intervention group and  $34 \pm 16$  years in the control group. There were no differences in the mean NOSE score, age, sex, years of schooling, nasal obstruction, or intensity of ARIA symptoms between the groups at baseline (►Table 1).

Septal deviation was diagnosed in 93 participants (93%) – 48 in the intervention group and 45 in the control group (►Table 1). The groups were similar regarding the severity of septal deviation. Patients were submitted to rhinoseptoplasty regardless of the presence of septal deviation to harvest cartilage grafts for the procedure.

When each allergic symptom was analyzed independently, a reduction in the intragroup frequency was noted 90 days postoperatively versus preoperatively ( $p < 0.01$ ) for all symptoms, except allergic conjunctivitis (intervention group,  $p = 0.112$ ; control group,  $p = 0.253$ ). There was no difference in the frequency of each symptom between the groups at 90 days (►Table 2). Regarding patients with seasonal complaints, there was no difference between the groups in the number of patients with exacerbations either at baseline ( $p = 0.389$ ) or 90 days postoperatively ( $p = 0.881$ ).

**Table 1** Characteristics of the intervention and control groups

Characteristic	Intervention group (n = 50)	Control group (n = 50)
Mean age (SD), years	34 (13)	34 (16)
Female gender, no. (%)	27 (54)	26 (52)
Years of schooling, no. (%)		
≤ 8	13 (26)	18 (36)
9–11	24 (48)	22 (44)
≥ 12	13 (26)	10 (20)
NOAS		
Sneezing	23 (46)	23 (46)
Discharge	17 (34)	25 (50)
Itching	20 (40)	24 (48)
Allergic conjunctivitis	9 (18)	12 (24)
Nasal obstruction	47 (94)	48 (96)
Nose score, mean (SD)	70.2 (24.4)	78.7 (16.4)
ARIA symptom intensity, no. (%)		
Mild	5 (10.2)	4 (8.2)
Moderate-severe	45 (89.8)	46 (91.8)
Seasonal symptoms, no. (%)	36 (72)	34 (68)
Worst in, no. (%)		
Winter	21 (42)	22 (44)
Spring	7 (14)	7 (14)
Other	8 (16)	5 (10)
Use of topical nasal steroid at baseline, no. (%)	22 (44)	24 (48)
Deviated septum, no (%)		
Amount nasal obstruction caused by deviated septum, no. (%)	48 (96)	45 (90)
< 25%	1 (2)	0
25–50%	4 (8)	7 (14)
50–75%	14 (28)	14 (28)
> 75%	29 (58)	24 (48)

Abbreviations: ARIA, Allergic Rhinitis and its impact on Asthma; NOAS, non-obstructive allergic symptoms; NOSE, Nasal Obstruction Symptom Evaluation; SD, standard deviation.

**Table 2** Frequency of non-obstructive allergic symptoms in the intervention and control groups prior to surgery and 90 days postoperatively

Symptom, n (%)	Intervention group (n = 50)			Control group (n = 50)			p 90 days
	Preoperative	90 days	p time	Preoperative	90 days	p time	
Sneezing	23/50 (46)	7/47 (15)	< 0.01	23/50 (46)	11/47 (23)	< 0.01	0.216
Itching	20/50 (40)	9/47 (19)	< 0.01	24/50 (48)	10/47 (20)	< 0.01	0.783
Discharge	17/50 (34)	11/47 (23)	< 0.01	25/50 (50)	8/47 (17)	< 0.01	0.843
Allergic conjunctivitis	12/50 (24)	7/47 (15)	0.137	9/50 (18)	5/47 (10)	0.253	0.128

Generalized estimating equation (GEE) for comparisons between the groups. (p time, intragroup difference in pre and postoperative frequency); (p 90 days, between-group difference at 90 days postoperatively).

Both the use of topical steroids and the presence of NOAS were similar in the two groups prior to the surgery. At 90 days, the groups remained similar regarding nasal obstruction ( $p = 0.769$ ) as well as regarding NOSE scores ( $p = 0.769$ ). The same was true for NOAS at 90 days ( $p = 0.835$ ), even after adjustment for topical nasal steroid and oral antihistamine use ( $p = 0.899$ ) (► **Table 3**).

At 3 months postoperatively, nasal spray use was less frequent in the intervention group versus controls (34% versus 59% respectively;  $p = 0.014$ ). A protective effect (relative risk [RR]: 0.35; 95%CI: 0.151–0.810) was observed for steroid nasal spray in the intervention group. The frequency of oral antihistamine use was also lower in the intervention versus the control group (2% versus 23%;  $p = 0.016$ ). As a result, a protective effect for medication use was detected in the intervention group (RR: 0.145; 95%CI: 0.030–0.699) (► **Table 3**).

## Discussion

The present study is the third by our group evaluating the impact of inferior turbinate surgery in patients submitted to rhinoseptoplasty. Lavinsky-Wolff et al.,<sup>9</sup> in 2013, and De Moura et al.,<sup>10</sup> in 2018, focused on QoL related to nasal obstruction measured by the NOSE scale. In the present study, a secondary analysis was performed by aggregating data from these two previous RCTs, focusing on NOAS. In addition to improvement in nasal obstruction, patients undergoing inferior turbinate surgery also often report improvement in all AR symptoms. However, analysis of this relationship is complex and confounded by topical steroid use and by the difficulty in assessing these symptoms objectively.

To the best of our knowledge, the present study is the first to evaluate in a controlled manner, albeit based on secondary data, the impact of nasal turbinate surgery on NOAS in patients undergoing rhinoseptoplasty. The data analyzed in this study were produced with randomization and blinding of participants and investigators and having a control group of patients undergoing rhinoseptoplasty without inferior turbinate reduction. Previous RCTs<sup>19,20</sup> have compared several interventions for turbinate reduction with the aim of evaluating the impact on NOAS and nasal obstruction, and noted improvement in NOAS as well as obstruction symptoms.

**Table 3** Frequency of participants with one or more non-obstructive allergic symptoms and medication use at 90 days postoperatively

Variable, n (%)	Intervention group (n = 47)	Control group (n = 47)	p
One or more NOAS	20/47 (42)	21/47 (44)	0.835 <sup>a</sup> /0.899 <sup>b</sup>
Topical nasal steroid (yes)	16/47 (34)	28/47 (59)	0.014 <sup>a</sup> /0.037 <sup>b</sup>
Oral antihistamine (yes)	2/47 (4)	10/47 (20)	0.016/ <sup>a</sup> 0.030 <sup>b</sup>

Abbreviation: NOAS, non-obstructive allergic symptoms.

p: Poisson regression for robust variables.

<sup>a</sup>unadjusted.

<sup>b</sup>adjusted for steroid and oral antihistamine use.  $p < 0.05$ , Pearson  $\chi^2$ .

An important finding of the present study was a lower frequency of topical nasal steroid use in the intervention group observed 90 days after the procedure. The use of steroids is a potential confounding factor. Nevertheless, for ethical reasons, the medication was provided to patients with persistent or moderate-severe intensity AR symptoms. To control for this potential bias, a single prescription protocol was used for all participants in both RCTs, and contemplated in our regression model.

Also noteworthy was the lower frequency of antihistamine use at 90 days postoperatively in the intervention group. The use of this medication is also a potential confounding factor; however, antihistamines were provided to participants, as well as nasal steroids. Patients were guided to use the medication in the presence of symptoms, with the frequency of use informed and recorded during the follow-up consultations.

Measuring the efficacy of an intervention in multifactorial diseases is challenging and further complicated by the use of one or several medications that directly impact symptoms, producing changes in the intensity of clinical complaints.<sup>9</sup> For that reason, the RCTs on which the present study was based were designed as pragmatic trials, which measured effectiveness and included real-world patients recruited from an outpatient clinic, influenced by aspects of their usual routine.

A possible explanation for the impact of inferior turbinate surgery on NOAS could be found in the pathophysiology of AR. Turbinate epithelium is a key site for the genesis of allergic reactions.<sup>13</sup> Consequently, tissue reduction might lead to fewer/less intense symptoms.<sup>16,17</sup> Apparently, resection of autonomic nervous in the submucosa, which are responsible for the control of vessel engorgement and mucus and immunoglobulin production, leads to improvement in sneezing and rhinorrhea.<sup>16</sup> The replacement with scar tissue contributes to the improvement in discharge.<sup>16</sup> In a study comparing the histopathological characteristics of two groups with AR submitted to turbinectomy, Lukka et al.<sup>13</sup> found restoration of a histological pattern that was similar to that of patients without the disorder.

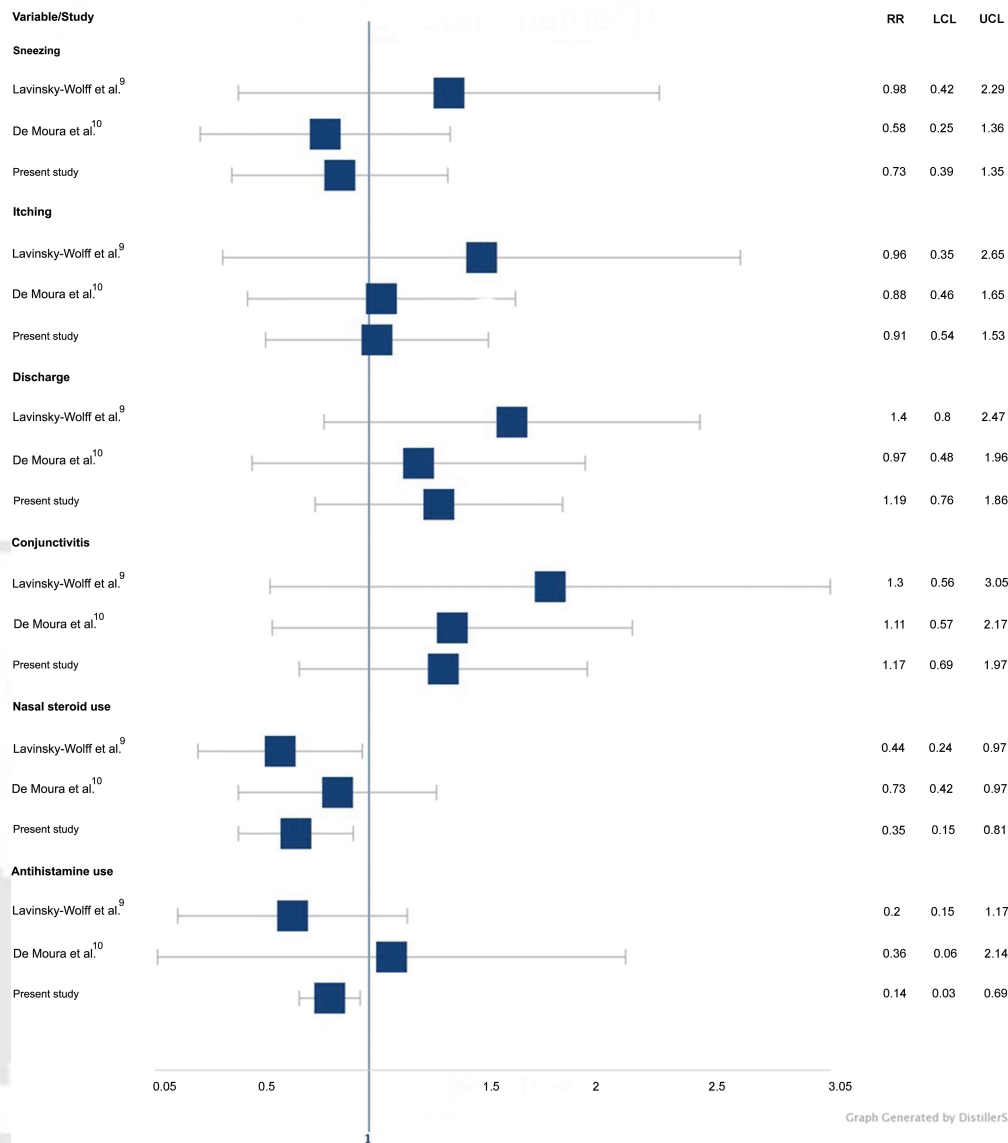
There is no consensus regarding the ideal technique for inferior turbinate surgery.<sup>2</sup> The most widely used techniques rely on “cold” volume reduction, such as partial turbinectomy, and on thermal methods, such as electrocauterization.<sup>21</sup> The underlying rationale is usually to avoid aggressive

reductions in tissue volume to prevent empty nose syndrome.<sup>2,22,23</sup> In the present study, no differences were detected in the frequency of NOAS at 90 days regardless of the type of technique employed for turbinate reduction.

The improvement in NOAS detected in our population supports previous findings from the literature. Mori et al.<sup>16,24</sup> showed evidence of improvement not only in nasal obstruction following submucosal turbinectomy, but also in sneezing, discharge, and itching. Chen et al.<sup>19</sup> and Caffier et al.<sup>25</sup> reported similar results. More recently, Hamerschmidt et al.<sup>26</sup> studied a cohort including two groups with inferior turbinate hypertrophy undergoing turbinoplasty, one with NOAS and the other with nasal obstruction. The group with allergy symptoms had significant reduction of NOAS after turbinoplasty, as compared with the preoperative period. It should be noted, however, that none of these studies involved randomization of participants and blinding of participants and investigators.

There was no difference in the frequency of NOAS between our groups at 90 postoperative days. This might be linked to the increased frequency of clinical treatment of AR in the control group. To control for this potential confounding factor, we performed an analysis adjusted for topical steroid and oral antihistamine use. Another possible explanation for the improvement in NOAS is the potential influence of septal deviation treatment on allergic symptoms. According to Kim et al.,<sup>27</sup> septoplasty may have a positive impact on NOAS in patients with a diagnosis of AR. That study reported an improved postoperative score obtained with Rhinasthma,<sup>28</sup> a validated instrument for assessment of AR and asthma, in a group submitted to septoplasty associated with submucosal turbinoplasty in comparison to a group submitted only to submucosal turbinoplasty. In theory, normalization of air flow could reduce inflammation in the nasal cavities, impacting NOAS.

Interestingly, in our current analysis, we found that patients undergoing turbinate surgery used fewer topical corticosteroids and fewer antihistamines 90 days after the procedure. The latter was not evident in the data from the individual trials that make up our study<sup>9,10</sup> (–Fig. 2). It is possible that these patients were actually using these medications for nasal obstruction, and not for NOAS, which may have shown more improvement in the inferior turbinate group. We did not include measurements of nasal patency, so it is also possible that discrepancies in acoustic



**Fig. 2** Forest plot showing risk of symptoms and medication use 90 days after nasal turbinate reduction.

rhinomanometry could have some influence in our findings. It is also possible that turbinate surgery could have accelerated the clinical improvement of AR symptoms; however, this contrasts with the lack of between-group difference in NOAS observed in our study.

Despite the strict methodological criteria employed in the present study, some limitations must be addressed. The RCTs whose data we analyzed were designed for assessment of nasal obstruction-related QoL. Information regarding NOAS was collected using the ARIA guidelines<sup>15</sup> questionnaire designed for clinical diagnosis of AR, but visual/verbal analogue scales were not used to gauge the intensity of symptoms. Also, we did not use any laboratory test for AR diagnosis. Our patient follow-up was limited to 90 days after the procedure. However, it is generally assumed that at 3 months there is maximal scar tissue contraction; therefore, if no difference is NOAS detected at 90 days, it seems unlikely that this difference

would emerge in the long term.<sup>10</sup> Another issue may be the sample size, which was originally calculated to detect differences in the NOSE scale, but not in the AR outcomes. Given the frequencies of NOAS that were observed, our study is powered to detect a 38% reduction in the incidence of NOAS (assuming a baseline incidence of 21/47, one-tailed chi-square test). Because the incidences in the control and intervention groups were virtually the same, we believe that our observation is correct. However, a larger study would be required to corroborate our findings.

### Conclusion

Turbinate reduction performed in association with rhinoplasty did not reduce the frequency of non-obstructive allergic symptoms 90 days after the procedure more than rhinoplasty alone. However, the observed decrease in nasal



steroid and oral antihistamine use suggests an impact of turbinate reduction on medication use in patients with AR undergoing rhinoseptoplasty.

#### Ethical Statement

#### Informed Consent

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### Ethical Approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the national research committee of our institution (Research Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), number 20180109) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

#### Data Availability

All relevant data are within the paper.

#### Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

#### Conflict of Interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

#### References

- Leong SC, Eccles R. Inferior turbinate surgery and nasal airflow: evidence-based management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18(01):54–59. Doi: 10.1097/MOO.0b013e328334db14
- Veit JA, Nordmann M, Dietz B, et al. Three different turbinoplasty techniques combined with septoplasty: Prospective randomized trial. *Laryngoscope* 2017;127(02):303–308. Doi: 10.1002/lary.26264
- Passàli D, Lauriello M, Anselmi M, Bellussi L. Treatment of hypertrophy of the inferior turbinate: long-term results in 382 patients randomly assigned to therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108(06):569–575. Doi: 10.1177/000348949910800608
- Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(04):950–958. Doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
- Passàli D, Passàli FM, Damiani V, Passàli GC, Bellussi L. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(08):683–688. Doi: 10.1177/000348940311200806
- Kim DH, Park HY, Kim HS, et al. Effect of septoplasty on inferior turbinate hypertrophy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(04):419–423. Doi: 10.1001/archotol.134.4.419
- Downs BW. The inferior turbinate in rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2017;25(02):171–177. Doi: 10.1016/j.fsc.2016.12.003
- Grymer LF. Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 1995;105(4 Pt 1):429–431. Doi: 10.1288/00005537-199504000-00017
- Lavinsky-Wolff M, Camargo HL Jr, Barone CR, et al. Effect of turbinate surgery in rhinoseptoplasty on quality-of-life and acoustic rhinometry outcomes: a randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2013;123(01):82–89. Doi: 10.1002/lary.23628
- de Moura BH, Migliavacca RO, Lima RK, et al. Partial inferior turbinectomy in rhinoseptoplasty has no effect in quality-of-life outcomes: A randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2018;128(01):57–63. Doi: 10.1002/lary.26831
- Grymer LF, Gregers-Petersen C, Baymler Pedersen H. Influence of lateral osteotomies in the dimensions of the nasal cavity. *Laryngoscope* 1999;109(06):936–938. Doi: 10.1097/00005537-199906000-00018
- Grymer LF, Hilberg O, Pedersen OF, Rasmussen TR. Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology* 1991;29(01):35–47
- Lukka VK, Jacob TM, Jeyaseelan V, Rupa V. Do turbinate reduction procedures restore epithelial integrity in patients with turbinate hypertrophy secondary to allergic rhinitis? A histopathological study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018;275(06):1457–1467. Doi: 10.1007/s00405-018-4955-y
- Brożek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al; Global Allergy and Asthma European Network Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(03):466–476. Doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al; World Health Organization GA(2)LEN AllerGen. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8–160. Doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
- Mori S, Fujieda S, Igarashi M, Fan GK, Saito H. Submucous turbinectomy decreases not only nasal stiffness but also sneezing and rhinorrhea in patients with perennial allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29(11):1542–1548. Doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.00645.x
- Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2011;44(03):779–795, xi. Doi: 10.1016/j.otc.2011.03.007
- Stewart MG, Witsell DL, Smith TL, Weaver EM, Yueh B, Hannley MT. Development and validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation (NOSE) scale. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(02):157–163. Doi: 10.1016/j.otohns.2003.09.016
- Chen YL, Tan CT, Huang HM. Long-term efficacy of microdebrider-assisted inferior turbinoplasty with lateralization for hypertrophic inferior turbinates in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2008;118(07):1270–1274. Doi: 10.1097/MLG.0b013e31816d728e
- Bakshi SS, Shankar Manoharan K, Gopalakrishnan S. Comparison of the long term efficacy of radiofrequency ablation and surgical turbinoplasty in inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical study. *Acta Otolaryngol* 2017;137(08):856–861. Doi: 10.1080/00016489.2017.1294764
- Huang TW, Cheng PW. Changes in nasal resistance and quality of life after endoscopic microdebrider-assisted inferior turbinoplasty in patients with perennial allergic rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(09):990–993. Doi: 10.1001/archotol.132.9.990
- Di Rienzo Businco L, Di Rienzo Businco A, Ventura L, Laurino S, Lauriello M. Turbinoplasty with quantific molecular resonance in the treatment of persistent moderate-severe allergic rhinitis: Comparative analysis of efficacy. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(02):164–168. Doi: 10.2500/ajra.2014.28.3990
- Coste A, Dessi P, Serrano E. Empty nose syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012;129(02):93–97. Doi: 10.1016/j.anorl.2012.02.001
- Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2002;112(05):865–869. Doi: 10.1097/00005537-200205000-00016

- 25 Caffier PP, Scherer H, Neumann K, Lück S, Enzmann H, Haisch A. Diode laser treatment in therapy-resistant allergic rhinitis: impact on nasal obstruction and associated symptoms. *Lasers Med Sci* 2011;26(01):57–67. Doi: 10.1007/s10103-010-0813-x
- 26 Hamerschmidt R, Hamerschmidt R, Moreira AT, Tenório SB, Timi JRR. Comparison of turbinoplasty surgery efficacy in patients with and without allergic rhinitis. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)* 2016;82(02):131–139. Doi: 10.1016/j.bjorl.2015.10.010
- 27 Kim YH, Kim BJ, Bang KH, Hwang Y, Jang TY. Septoplasty improves life quality related to allergy in patients with septal deviation and allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145(06):910–914. Doi: 10.1177/0194599811424119
- 28 Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, et al. Rhinasthma: a new specific QoL questionnaire for patients with rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58(04):289–294. Doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00079.x



THIEME