



Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org.br



ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of the improvement of quality of life with Azithromycin in the treatment of eosinophilic nasal polyposis^{☆,☆☆}

Isamara Simas de Oliveira^{a,*}, Paulo Fernando Tormin Borges Crosara^b,
Geovanni Dantas Cassali^c, Diego Carlos dos Reis^d, Camilo Brandão de Resende^e,
Flavio Barbosa Nunes^b, Roberto Eustáquio Santos Guimarães^b

^a Departamento de Cirurgia e Oftalmologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Departamento de Patologia Geral, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e Instituto Tecnológico de Aeronáutica, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Recebido em 30 de janeiro de 2015; aceito em 24 de março de 2015

KEYWORDS

Eosinophilic nasal polyposis;
Azithromycin;
SNOT-22

Abstract

Introduction: The Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) is an important tool in assessing the quality of life (QoL) of patients with chronic rhinosinusitis with a validated version in Brazil. The eosinophilic nasal polyposis (ENP) represents most of the cases of nasal polyposis (85-90%) and belongs to the group of chronic rhinosinusitis. It is a chronic inflammatory disease that impacts the QoL of patients, not only causing localized symptoms, but also resulting in a general malaise. The standard treatments (corticosteroids and nasal endoscopic surgery) lead to partial control of symptoms, but relapses are frequent. Macrolide acting as an immunomodulator is a promising tool for more effective control of this disease. Studies are still lacking to assess the real impact on the QoL in patients treated with macrolides.

Objective: To evaluate the improvement of QL, evaluated using SNOT-22, in patients with PNSE treated with immunomodulatory dose azithromycin.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.03.018>

* Como citar este artigo: Oliveira IS, Crosara PFTB, Cassali GD, Reis DC, Resende CB, Nunes FB, et al. Evaluation of the improvement of quality of life with Azithromycin in the treatment of eosinophilic nasal polyposis. Braz J Otorhinolaryngol. 2016;82:198-202.

** Instituição: Hospital São Geraldo, Anexo do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: simasmed@gmail.com (I.S. de Oliveira).

PALAVRAS-CHAVE

Polipose nasal
eosinofílica;
Azitromicina;
SNOT-22

Methods: This is a paired experimental study in patients with ENP. Comparison of pre-treatment and post-treatment with azithromycin was performed. Patients completed the SNOT-22 questionnaire before the start of treatment and returned for evaluation after eight weeks of treatment. Azithromycin was prescribed at a dose of 500 mg, orally, three times a week, for 8 weeks. **Results:** SNOT-22 score decreased 20.3 points on average. There was a significant decrease in the SNOT-22 (difference greater than 14 points) in 19 patients (57.6%). There was no significant difference in improvement in SNOT in subgroups with or without asthma/aspirin intolerance. **Conclusion:** Azithromycin resulted in significant improvement of QoL, assessed by SNOT-22, in the studied population.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Avaliação da melhora da qualidade de vida com o uso de Azitromicina no tratamento da polipose nasossinusal eosinofílica

Resumo

Introdução: O Sino-Nasal Outcome Test 22 (SNOT-22) está entre os principais instrumentos na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com rinossinusite crônica, com versão validada no Brasil. A polipose nasossinusal eosinofílica (PNSE) representa a maioria dos casos de polipose nasossinusal (85% a 90%) e pertence ao grande grupo das rinossinusites crônicas. É uma doença inflamatória crônica que impacta sobremaneira a qualidade de vida (QV) dos pacientes, não só pelos sintomas locais, mas também por resultarem em um quadro de mal-estar geral. Os tratamentos padronizados (corticosteroides e cirurgia endoscópica nasal) levam ao controle parcial dos sintomas e as recidivas são frequentes. Os macrolídeos usados como imunomoduladores são uma promissora ferramenta para um controle mais eficaz dessa doença. Ainda faltam estudos para avaliar o real impacto na QV dos pacientes tratados com macrolídeos.

Objetivo: Avaliar a melhora da QV do paciente portador de PNSE tratado com azitromicina em dose imunomoduladora baseando-se questionário SNOT-22.

Método: Trata-se de estudo experimental autopareado em pacientes com PNSE. Foi realizada a comparação dos pacientes pré-tratamento e pós-tratamento com azitromicina. Os pacientes preencheram o questionário SNOT-22 antes do início do tratamento e no retorno após as oito semanas de tratamento. Foi prescrita azitromicina na dose de 500 mg, VO, três vezes por semana, durante 8 semanas.

Resultados: O valor do índice SNOT-22 dos pacientes reduziu 20,3 pontos, em média. Houve diminuição significativa do SNOT-22 (diferença maior que 14 pontos) em 19 pacientes (57,6%). Não houve uma diferença significativa na melhora do SNOT nos subgrupos com ou sem asma/intolerância à aspirina.

Conclusão: A azitromicina resultou em melhora significativa da QV, avaliada pelo questionário SNOT-22, na população estudada.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A qualidade de vida (QV) é uma consideração muito importante na avaliação da gravidade da doença nasossinusal, da eficácia clínica dos tratamentos empregados e da qualidade do atendimento desses doentes.¹ Os questionários de QV têm sido frequentemente utilizados em ensaios clínicos para determinar o impacto promovido por uma intervenção em determinada doenças ou para avaliar os resultados dos serviços de saúde.²

O *Sino-nasal outcome test 22* (SNOT-22) está entre os principais instrumentos na avaliação da qualidade de vida dos pacientes com rinossinusite crônica, com versão valida-

da no Brasil.² É um questionário específico para análise de QV em doenças nasossinusais. Nele, incluem-se as avaliações de sintomas nasais, paranasais, psicológicos e ligados ao sono.¹

A polipose nasossinusal eosinofílica (PNSE) corresponde a aproximadamente 85% a 90% das poliposes nasossinusais,³⁻⁵ e pertence ao heterogêneo grupo das rinossinusites crônicas (RSC). Envolve a mucosa nasal e os seios paranasais, caracterizada pela presença de formações edematosas que resultam do prolapso da mucosa de revestimento.⁶

É o resultado final de um processo inflamatório crônico da mucosa do nariz e dos seios paranasais que impacta sobremaneira a qualidade de vida dos pacientes, não só pelos

sintomas locais (cefaleia, congestão nasal e secreção crônica), mas também por resultarem em um quadro de mal-estar geral.^{7,8}

Atualmente, os corticosteroides são considerados a principal opção terapêutica para a PNSE.⁹ Porém, as altas taxas de recidiva da doença, a baixa manutenção da resposta, a persistência dos sintomas e os efeitos colaterais dos corticosteroides por via sistêmica constituem os principais desafios ao tratamento.^{7,10,11} A cirurgia endoscópica nasal é reservada para os casos de falha na terapêutica clínica, porém, mesmo em mãos experientes, pode apresentar taxas de recorrência que variam de 35% a 50% dos casos.^{7,12-14} Na prática clínica, a maioria dos pacientes necessita utilizar ambos os tratamentos, sem, no entanto, alcançar resultados satisfatórios no controle dos sintomas.¹⁵

A busca por outras opções terapêuticas levou ao estudo de medicações que possam atuar no controle do processo inflamatório, minimizando os efeitos colaterais tão temidos do uso crônico de corticosteroides, além de manter uma resposta terapêutica prolongada. Nesse contexto, ganham importância os macrolídeos.

Azitromicina é um membro do grupo dos macrolídeos de estruturas cíclicas 15 elementos.¹⁶ É a única, dentre os macrolídeos, que não inibe a atividade do citocromo P450 (envolvido no metabolismo de diversos medicamentos e na síntese de colesterol e esteroides).¹⁷ É uma droga bem tolerada e, segundo o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*,¹⁸ a segurança do tratamento com macrolídeos em longo prazo na rinosinusite crônica está estabelecida.

O objetivo desse trabalho é avaliar a melhora da QV do paciente portador de PNSE tratado com azitromicina em dose imunomoduladora, baseando-se questionário SNOT-22.

Método

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética, com nº parecer de aprovação 234.835. Os pacientes foram esclarecidos a respeito do estudo e de seus objetivos, e foi solicitada, após leitura assistida e orientação, a assinatura no termo de consentimento pós-informado.

A amostra foi constituída por pacientes portadores de PNSE, na faixa etária entre 18 e 60 anos, encaminhados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para realização de tratamento cirúrgico na instituição. Tais pacientes, com diagnóstico clínico-endoscópico-radiológico estabelecido de PNS, já haviam sido tratados com terapia medicamentosa padrão otimizada, sem resposta adequada.

O tamanho da amostra necessária para o estudo foi estimada utilizando-se nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$) e poder estatístico de 80% ($\beta = 0,2$). Para se detectar uma diferença de 14 unidades na avaliação a partir do questionário SNOT-22 e assumindo que o desvio-padrão dos resultados dessa avaliação fosse menor que 28 ($\sigma/\epsilon = 2$), o tamanho da amostra necessária foi 32, a partir da fórmula: $n = (\sigma^2 [z(\alpha/2) + z(\beta)])^2 / (\sigma/\epsilon)^2$. Estudos anteriores semelhantes utilizaram 20 pacientes.^{19,20}

No procedimento de triagem, os pacientes foram submetidos ao exame otorrinolaringológico completo, com especial atenção para o seguimento nasal. As fossas nasais foram exploradas via rinoscopia anterior e nasofibrolaringoscopia.

A PNS foi estadiada conforme Sousa et al.²¹ Foi utilizado nasofibroscópio flexível MACHIDA ENT IIIP®, com diâmetro de 3,2 mm. Após, os pacientes foram submetidos à biópsia dos pólipos nasais para a confirmação diagnóstica da eosinofilia.

Foram selecionados os pacientes que satisfaziam os critérios a seguir.

Critérios de inclusão: Pacientes portadores de polipose nasossinusal eosinofílica com porcentagem de eosinófilos igual ou superior a 20% que, ao exame clínico e endoscópico, não apresentavam evidência de infecção nasossinusal ativa (ex: secreção purulenta em fossa nasal).

Critérios de exclusão: Pacientes portadores de polipose não-eosinofílica como fibrose cística, síndrome de Kartagener, pólipos antrocoanales e/ou polipose nasossinusal eosinofílica em vigência de infecção; pacientes que fizeram uso de corticosteroides (oral ou inalatório) ou anti-histamínicos ou broncodilatador nos 30 dias que antecederam o início do estudo ou em qualquer momento durante o período do estudo; pacientes portadores de doença cardiovascular e/ou hepática estabelecida e pacientes com alteração no eletrocardiograma (ex: prolongamento do intervalo QT).

Delineamento geral do estudo

Trata-se de estudo experimental autopareado em pacientes com PNSE. Foi realizada a comparação da avaliação da QV por meio de questionário específico pré e pós-tratamento com azitromicina.

Foram solicitados exames complementares para preparo do procedimento cirúrgico, além de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e fosfatase alcalina (FA).

Foi prescrita, então, AZI® (comprimidos revestidos de 500 mg de azitromicina di-hidratada, Reg. MS: nº 1.3569.0011; fabricado por: EMS S/A. Hortolândia, SP), por via oral, na dose de 1 comprimido (500 mg), três vezes por semana (segunda, quarta e sexta-feira), durante oito semanas. Na nona semana, o paciente retornou ao ambulatório para nova avaliação clínica e novo preenchimento do questionário SNOT-22.

Variável analisada

O SNOT-22 foi traduzido e adaptado para o português em 2011.² É composto por 22 questões/sintomas que o paciente pode classificar de zero (nenhum problema) até cinco (pior problema possível). O paciente deve responder às questões baseando-se nos sintomas nas duas semanas anteriores. A somatória dos valores pode variar de 0 a 110 pontos e, quanto maior esse valor, mais sintomático encontra-se o paciente.

Os pacientes, com auxílio do pesquisador, preencheram o questionário SNOT-22 antes do início do tratamento e no retorno, após as oito semanas de tratamento.

Análise estatística

Utilizou-se o teste *t* pareado para a comparação das médias antes e depois do tratamento. Os intervalos de confiança para as porcentagens foram obtidos pelo método de Clopper-Pearson. A frequência de variáveis binárias em diferentes subgrupos foi comparada através do teste Qui-quadrado.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software Rx64 versão 2.15.2, de domínio público, e as con-

Tabela 1 Resultados do SNOT-22 após tratamento

Grupo	n	Redução média do SNOT-22	Redução significativa (> 14)	IC 95% (Clopper-Pearson)
Optou por cirurgia	11	13,6	4 (36,4%)	16,9% a 69,3%
Não optou por cirurgia	22	23,7	15 (68,2%)	49,8% a 86,1%
Geral	33	20,3	19 (57,6%)	42,2% a 74,5%

Diferença não significativa ($p = 0,17$) entre as proporções do grupo que optou por cirurgia e do que não optou.

clusões extraídas dos resultados foram obtidas considerando-se nível de significância igual a 5% e intervalo de confiança de 95%. As informações coletadas foram digitadas em banco de dados desenvolvido no Microsoft Excel®.

Resultados

Trinta e três pacientes completaram o estudo. A idade variou de 18 a 69 anos, com média de 48,84 anos, sendo 21 mulheres (63,6%) e 12 homens. Dezesete pacientes (51,5%) apresentavam asma e/ou intolerância à aspirina. Apenas uma paciente relatou efeitos colaterais (pirose/queimação) durante o uso da medicação, não sendo necessário, porém, descontinuar o tratamento.

Ao final do estudo, 22 pacientes relataram bom controle dos sintomas, e optaram por não se submeter ao tratamento cirúrgico. Foram mantidos em acompanhamento clínico. Onze pacientes optaram por se submeter ao procedimento cirúrgico por não se sentirem plenamente satisfeitos com o resultado pós-tratamento.

O limite de normalidade para o SNOT-22 brasileiro é de 10 pontos, e considera-se significativa uma variação maior que 14 pontos, entre os índices SNOT-22 de um mesmo paciente.² Com isso, no presente estudo, tínhamos um paciente com índice normal de SNOT-22 no pré-tratamento e quatro no pós-tratamento. Somente dois pacientes apresentaram piora na avaliação pelo SNOT-22 (aumentos de 1 e 4 pontos, valores considerados não significativos segundo a literatura). O valor do índice SNOT-22 dos pacientes reduziu 20,3 pontos, em média. Dezenove pacientes (57,6%) apresentaram redução maior que 14 pontos, considerada significativa ($p < 0,01$). Estima-se que 42% a 74% dos pacientes, em geral, possam apresentar melhora na avaliação SNOT-22 após tratamento. A análise dos resultados do SNOT-22 é mostrada na tabela 1.

Analisou-se também se a resposta ao tratamento foi diferente nos subgrupos com/sem asma ou intolerância à aspirina. Não foi encontrada diferença significativa na redução do SNOT-22 entre os subgrupos com ou sem asma/intolerância à aspirina (tabela 2).

Discussão

A descrição de qualidade de vida é vista como uma experiência única e pessoal, que reflete não apenas o estado de saúde, mas também outros fatores e circunstâncias da vida do paciente.² De acordo com esta definição, a comparação entre os valores do SNOT-22 não deve ser realizada entre os pacientes, mas pode-se comparar a alteração que ocorre antes e após alguma intervenção em um determinado paciente.

Nos pacientes analisados no presente estudo, observamos significativa melhora da QV avaliada pelo SNOT-22 após o tratamento com azitromicina por dois meses (oito semanas). Tais achados corroboram estudos anteriores²¹⁻²⁴; porém, pela primeira vez, foi feito estudo de um grupo específico, bem determinado. Não foi observada diferença significativa entre os grupos com ou sem asma/intolerância à aspirina.

Interessante observar que melhora dos índices do SNOT-22 não afetou de maneira significativa a decisão do paciente quanto a se submeter ou não à cirurgia, uma vez que a redução da pontuação do questionário não foi significativamente diferente ($p = 0,17$) nos grupos que optaram ou não pela cirurgia.

O questionário SNOT-22 tem a vantagem de combinar questões específicas de doença nasossinusal com questões de saúde geral, que podem ser avaliadas isoladamente ou em conjunto, tanto no pré como pós-tratamento.² Assim como fizeram os autores da tradução, adaptação cultural e validação do questionário SNOT-22 para a língua portuguesa, optamos por padronizar a forma de aplicação, realizando a leitura do mesmo para os pacientes, dada as dificuldades de leitura e compreensão de texto da população atendida por nosso serviço.

A interpretabilidade clínica é o principal desafio para os pesquisadores interessados em medir os questionários de QV, pois estes não produzem dados intuitivamente significativos, tornando difícil interpretar a importância clínica das diferenças entre grupos de indivíduos.²

Na última edição do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012*,¹⁸ são citados estudos que avaliaram a ação dos macrolídeos na polipose nasossinusal. Foi identificado um efeito moderado na redução do tamanho dos pólipos, sendo tal efeito mais duradouro do que o alcançado com o uso de corticoides sistêmicos. Porém, ainda houve falha, nesses estudos, na avaliação da qualidade de vida e do benefício clínico para o paciente.

No presente estudo, pudemos observar uma melhora da QV medida pelo questionário SNOT-22 após o tratamento com azitromicina, mostrando, dessa maneira, que o tratamento com macrolídeos pode trazer um benefício real para esse grupo de pacientes.

Tabela 2 Análise para subgrupos com/sem asma ou intolerância à aspirina

Critério	Asma / Intolerância à aspirina		
	Sim (17)	Não (16)	Valor-p
Redução SNOT-22 > 14	8 (47,1%)	11 (68,8%)	0,364

Os pacientes com PNSE, e em especial com asma e intolerância à aspirina associadas, apresentam uma doença de difícil controle, com necessidade de cirurgia ampla na maioria dos casos, e muitas vezes são submetidos a várias cirurgias ao longo da vida. Nesses pacientes, na opinião dos autores, qualquer tratamento clínico adjuvante que auxilie no controle da sintomatologia e que melhore a qualidade de vida sem trazer grandes efeitos colaterais adicionais deve ser considerado.

Conclusão

O tratamento com azitromicina, 500 mg, três vezes por semana, durante oito semanas, na população estudada, apresentou melhora significativa da QV avaliada pelo questionário SNOT-22, não havendo diferença na melhora entre os grupos com e sem asma/intolerância à aspirina.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Marambaia PP, Lima MG, Santos KP, Gomes AM, de Sousa MM, Marques ME. Evaluation of the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis by means of the SNOT-22 questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79:54-8.
- Kosugi EM, Chen VG, Fonseca VM, Cursino MM, Mendes Neto JA, Gregório LC. Translation, cross-cultural adaptation and validation of Sino Nasal Outcome Test (SNOT): 22 to Brazilian Portuguese. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:663-9.
- Valera FCP, Nakanishi M, Fernandes AM. Polipose nasossinusal. Em: Caldas Neto S, Mello Júnior JF, Martins RHG, Costa SS, editores. *Tratado de Otorrinolaringologia.* 2nd ed. Roca: São Paulo; 2003. p. 111-20.
- Anjos CP, Vasconcelos AC, Crosara PF, Anjos GC, Becker CG, Guimarães RE. Apoptosis in eosinophilic nasal polyps treated in vitro with mitomycin C. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2012;78:32-7.
- Pawankar R. Nasal polyposis: an update: editorial review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2003;3:1-6.
- Fonseca AL, Arrobas AM. Allergic inflammatory diseases of the upper airways and their impact on asthma - following on from a case report. *Rev Port Pneumol.* 2006;12:563-79.
- Hoseini SM, Saedi B, Aghazadeh K. Meticulous endoscopic sinus surgery to prevent recurrence of massive nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2012;126:789-94.
- Cervin A. The anti-inflammatory effect of erythromycin and its derivatives, with special reference to nasal polyposis and chronic sinusitis. *Acta Otolaryngol.* 2001;121:83-92.
- Saunders MW, Wheatley AH, George SJ, Lai T, Birchall MA. Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. *Laryngoscope.* 1999;109:785-90.
- Sieskiewicz A, Olszewska E, Rogowski M, Grycz E. Preoperative corticosteroid oral therapy and intraoperative bleeding during functional endoscopic sinus surgery in patients with severe nasal polyposis: a preliminary investigation. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115:490-4.
- Sheth A, Reddymasu S, Jackson R. Worsening of asthma with systemic corticosteroids. A case report and review of literature. *J Gen Intern Med.* 2006;21:C11-3.
- Larsen K, Tos M. A long-term follow-up study of nasal polyp patients after simple polypectomies. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254:S85-8.
- Morley AD, Sharp HR. A review of sinonasal outcome scoring systems - which is best. *Clin Otolaryngol.* 2006;31:103-9.
- Dabirmoghaddam P, Mehdizadeh Seraj J, Bastaninejad S, Meighani A, Mokhtari Z. The efficacy of clarithromycin in patients with severe nasal polyposis. *Acta Med Iran.* 2013;51:359-64.
- Pynnonen MA, Venkatraman G, Davis GE. Macrolide therapy for chronic rhinosinusitis: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:366-73.
- Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. *Respiration.* 2011;8:67-74.
- Cervin A, Wallwork B. Efficacy and safety of long-term antibiotics (macrolides) for the treatment of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14:416.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl.* 2012;1:298.
- Yamada T, Fujieda S, Mori S, Yamamoto H, Saito H. Macrolide treatment decreased the size of nasal polyps and IL-8 levels in nasal lavage. *Am J Rhinol.* 2000;14:143-8.
- Ichimura K, Shimazaki Y, Ishibashi T, Higo R. Effect of new macrolide roxithromycin on nasal polyps associated with chronic sinusitis. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:48-56.
- Zeng M, Long XB, Cui YH, Liu Z. Comparison of efficacy of mometasone furoate versus clarithromycin in the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps in Chinese adults. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25:e203-7.
- Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114:923-30.
- Perić A, Vojvodić D, Matković-Jožin S. Effect of long-term, low-dose clarithromycin on T helper 2 cytokines, eosinophilic cationic protein and the 'regulated on activation, normal T cell expressed and secreted' chemokine in the nasal secretions of patients with nasal polyposis. *J Laryngol Otol.* 2012;126:495-502.
- Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2006;116:189-93.