

Protocolo de avaliação clínica na rinossinusite crónica com polipose sob tratamento com agentes biológicos

Artigo Original

Autores

Pedro Marques Gomes

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Diogo Cunha Cabral

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

André Carção

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Joana Barreto

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Ana Isabel Gonçalves

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Paula Azevedo

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

José Penêda

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Delfim Duarte

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Miguel Viana

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal,

Correspondência:

Pedro Marques Gomes
pedrommarquesgomes@hotmail.com

Artigo recebido a 24 de Dezembro de 2022.
Aceite para publicação a 7 de Março de 2023.

Resumo

Introdução: A rinossinusite crónica com polipose nasal é uma patologia comum em Otorrinolaringologia, sendo as opções terapêuticas, de uma forma simplificada, médicas e/ou cirúrgicas. As opções terapêuticas médicas, além da corticoterapia tópica e oral, englobam a utilização de agentes biológicos. Foi recentemente aprovada a Autorização de Introdução no Mercado Português de três agentes biológicos para o tratamento da rinossinusite crónica com polipose nasal, estando indicados em doentes graves e não controlados com corticoterapia tópica nasal, para quem a cirurgia (excepto se contraindicada) e/ou corticoterapia sistémica não forneceu controlo adequado da doença.

Objetivos: Propor um protocolo avaliação clínica em doentes que se encontram sob tratamento com biológicos.

Métodos: Revisão da literatura médica pertinente, nomeadamente dos dois principais grupos de trabalho internacionais sobre este tema: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* (EPOS) e *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases* (EUFORA).

Resultados: O protocolo criado pode ser dividido em 3 fases: uma fase inicial com colheita de dados demográficos e clínicos, uma segunda fase com avaliação de elegibilidade para biológicos com base em critérios de admissão bem definidos e uma terceira fase com uma proposta de seguimento e aplicação de critérios de eficácia e de suspensão da terapêutica.

Conclusão: Este protocolo clínico apresenta uma proposta de colheita de dados padronizados a utilizar na prática clínica, que permita uma colheita uniforme para a realização de estudos multicêntricos prospetivos e/ou retrospectivos, além de uma proposta de seguimento e avaliação da eficácia/insucesso do tratamento com agentes biológicos, em doentes com rinossinusite crónica com polipose.

Palavras-chave: Rinossinusite crónica com polipose, Agentes Biológicos, Protocolo Clínico

Introdução

Definição

A rinossinusite crónica é uma síndrome caracterizada por inflamação nasossinusal sintomática persistente durante mais de 12 semanas. Nos adultos, clinicamente é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes sintomas:

- Obstrução nasal e/ou rinorreia anterior / posterior (sendo pelo menos um destes dois sintomas obrigatório) e
- Dor/pressão facial e/ou hiposmia/anosmia.

Esta definição é ampla e não específica a etiologia, patogénese e história natural. Num pequeno subconjunto de doentes esta síndrome ocorre em associação com outros distúrbios sistémicos ou processos locais (rinossinusite secundária). Na grande maioria dos casos a etiologia é desconhecida (rinossinusite primária), embora vários fatores ambientais e genéticos/epigenéticos tenham sido associados. Acredita-se que a variação genética e epigenética da resposta imunológica desempenha um papel fundamental¹.

Relativamente a fatores etiológicos ambientais, grande parte, permanecem desconhecidos, porém o tabaco, fungos, vírus, bactérias, poluição e alérgenos parecem estar

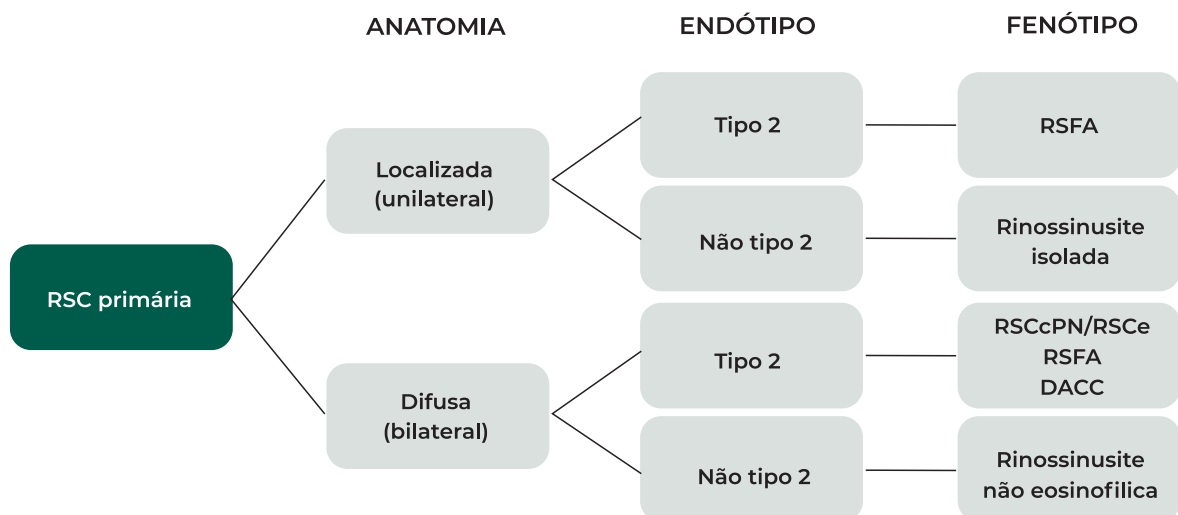
implicados. O agente microbiológico mais comumente associado é o *Staphylococcus aureus*, porém alguns estudos também implicam a disbiose da comunidade microbiana nasal como fator etiológico²⁻⁹.

Os fatores ambientais e individuais interagem entre si, desencadeando uma ou mais vias de inflamação crónica (endótipos) que levam à apresentação clínica (fenótipo).

Fisiopatologia

A mucosa nasossinusal serve como uma barreira, que limita e regula a interação entre fatores ambientais e o sistema imunológico¹⁰. Em pessoas saudáveis, quando esta é transposta, gera-se uma resposta imunológica autolimitada e específica (celular e humoral), direcionada aos agentes patogénicos. A resposta imunológica do tipo 1 tem como alvo vírus, a tipo 2 parasitas e a tipo 3 bactérias e fungos extracelulares. No caso da rinossinusite crónica, esta invasão da mucosa resulta numa resposta inflamatória crónica que utiliza as vias inflamatórias do tipo 1, 2 ou 3 isoladamente ou em associação. Tal como referido anteriormente, não há evidência de um agente microbiológico dominante específico e a resposta imunológica é habitualmente policlonal, contra antígenos derivados de

Figura 1
Classificação da rinossinusite crónica primária segundo o painel de peritos EPOS 2020



múltiplos organismos, incluindo a microbiota nasal^{11,12}. Em alguns casos os antigénios do organismo são também alvo da resposta imunológica, porém este acontecimento é visto como um fenómeno secundário à inflamação crónica¹³.

Na resposta imunológica do tipo 1 as citocinas produzidas incluem o IFN-gama e IL-12, sendo produzidas em resposta a antigénios virais; no tipo 3, incluem a IL-17A e IL-22 (visam bactérias e fungos extracelulares).

As citocinas produzidas na resposta imunológica do tipo 2 são a IL-4, IL-5 e IL-13. São importantes na imunidade contra parasitas e regulam a regeneração tecidual após lesão; promovem uma resposta inflamatória mediada por IgE. A resposta imunológica do tipo 2, anteriormente chamada de inflamação do tipo T *helper* do tipo 2, é orquestrada por mediadores inflamatórios produzidos por linfócitos Th2, como as citocinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Nesta resposta imunológica o eosinófilo é o principal ator a nível celular. Também é evidente uma elevação da IgE local, a nível tecidual, e a nível sérico. Com a posterior identificação de outras células não Th2 capazes de produzir o mesmo perfil de citocinas (como as células linfoides inatas do tipo 2), a inflamação passou a ser denominada como do tipo 2/resposta imunológica do tipo 2. A IL-5 é uma citocina importante na diferenciação e maturação dos eosinófilos a nível medular. Leva também à sua ativação e aumenta a sua sobrevivência a nível tecidual, reduzindo o grau de apoptose. A IL-4 leva à diferenciação de linfócitos T em Th2, induz a produção de IgE por parte dos linfócitos B, tem um papel na quimiotaxia para eosinófilos e leva ao recrutamento e ativação de mastócitos e basófilos. A IL-13 é quimiotáxica para eosinófilos, induz os linfócitos B a produzirem IgE e ativa mastócitos e basófilos. Além disso, promove a secreção de muco, hiperplasia de células caliciformes e produção de colágeno. A IL-33 é também um mediador da inflamação do tipo 2. Liga-se a um recetor de superfície dos linfócitos Th2, células linfoides inatas, basófilos, eosinófilos, mastócitos e células

dendríticas, ativando a inflamação nas vias respiratórias. A exposição direta a nível da mucosa das vias aéreas ao *Staphylococcus aureus* parece aumentar a expressão de IL-33, que promove a produção de citocinas como a IL-5 e IL-13, que por sua vez desempenham um papel fundamental no início e/ou manutenção da inflamação do tipo 2 na rinossinusite crónica com polipose¹⁴. A rinossinusite crónica com resposta imunológica do tipo 2 é mais comumente associada à asma e à resistência ao tratamento com corticoterapia tópica. Pode também estar associada à doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides. A inflamação tecidual é frequentemente associada a padrões de remodelação (fibrose), polipose e deposição de fibrina. Outras comorbilidades comumente presentes em doentes com rinossinusite crónica com polipose incluem, além da asma, o eczema atópico, urticária, prurigo nodular e a esofagite eosinofílica.

É consensual que na rinossinusite crónica, a invasão da mucosa ativa as respostas imunológicas do tipo 1, 2 e 3; no entanto, contrariamente a uma resposta específica e direcionada monoclonal (fisiológica), na rinossinusite crónica esta resposta é policlonal^{11,12}.

Tratamento

Nos casos de rinossinusite crónica difusa bilateral, independentemente de terem ou não endótipo do tipo 2, os corticosteroides tópicos e as lavagens nasais com solução salina são a base do tratamento¹. Além do tratamento farmacológico, deve evitar-se a exposição a fatores que promovam a agudização da doença (tabaco, poluição...). As recomendações internacionais diferem muito relativamente à inclusão de antibióticos e corticosteroides orais na terapêutica farmacológica inicial.

Em casos em que o tratamento farmacológico inicial é insuficiente, está indicada uma investigação adicional com tomografia computadorizada dos seios perinasais e avaliação do endótipo ("tipo 2" ou "não tipo 2"). Doentes com endótipo do tipo 2 (eosinofilia

tecidual ≥ 10 eosinófilos/campo de grande ampliação ou eosinofilia periférica ≥ 250 ou IgE total ≥ 100) tendem a ser mais resistentes à terapêutica farmacológica e apresentam uma taxa de recorrência pós cirúrgica mais alta¹.

Existe muito controvérsia relativamente ao momento mais apropriado para cirurgia na rinossinusite crónica. Num estudo recente¹⁵, realizado em adultos com rinossinusite crónica sem complicações, conclui-se que a cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS) deve ser equacionada em doentes com rinossinusite crónica com:

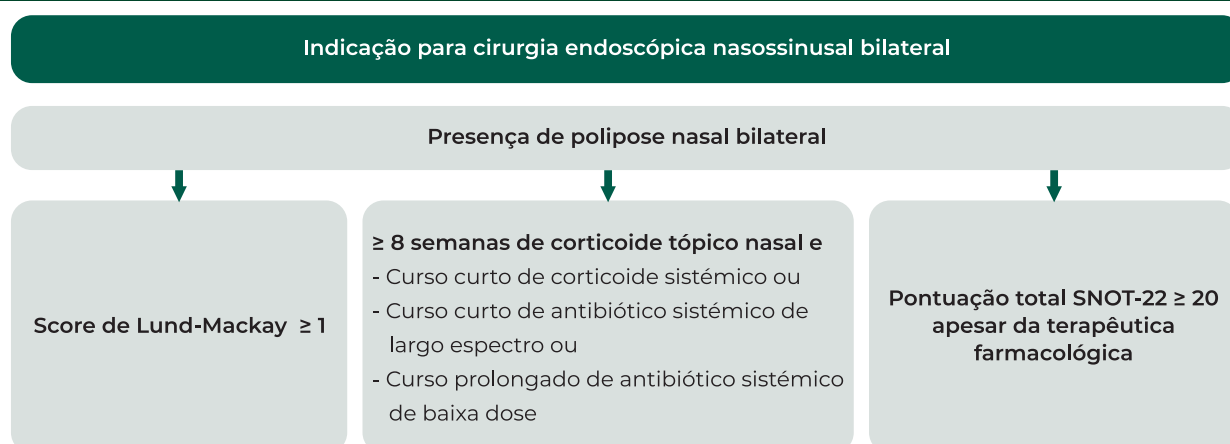
- Score de Lund-Mackay ≥ 1 e
- Pelo menos oito semanas de tratamento com corticoide tópico nasal e
 - o Curso curto de corticoide sistémico ou
 - o Curso curto de antibiótico sistémico de largo espectro guiado por cultura ou
 - o Curso prolongado de antibiótico sistémico de baixa dose com efeito anti-inflamatório.
- Pontuação total SNOT-22 ≥ 20 apesar da terapêutica farmacológica.

É importante referir que a rinossinusite crónica é uma doença crónica e que a CENS é uma modalidade terapêutica que visa criar as condições anatómicas ideais para a atuação da corticoterapia tópica. Na rinossinusite crónica difusa bilateral do tipo 2 a abordagem cirúrgica pode variar, segundo a literatura, de uma simples polipectomia (remoção de

pólipos da cavidade nasal) até à abertura de todos os seios paranasais (abordagem maxilar e fronto-esfeno-etmoidectomia completa), frequentemente denominada de “full-house FESS”. Outro tipo de abordagem cirúrgica mais agressiva inclui a remoção de toda a mucosa sinusal (cirurgia *reboot*). A escolha do tipo de abordagem cirúrgica está dependente da preferência do cirurgião, no entanto a eficácia em termos de recidiva geralmente é maior em procedimentos mais agressivos¹⁶⁻¹⁸.

Após a cirurgia, o tratamento tópico contínuo é obrigatório. Se a cirurgia em combinação com o tratamento farmacológico otimizado falhar, deve ser considerada uma terapêutica alternativa, nomeadamente a utilização de agentes biológicos (anticorpos monoclonais). Estão atualmente disponíveis em Portugal três fármacos biológicos com indicação para diferentes patologias com inflamação do tipo 2: anti-imunoglobulina E (IgE): omalizumab; anti-IL-5/recetor da IL-5 (IL-5R): mepolizumab; e anti-recetor da interleucina 4 (IL4R): dupilumab. O dupilumab teve em 2019 Autorização de Introdução no Mercado (AIM), sustentado pelos estudos LIBERTY NP SINUS-24 e -52, o omalizumab obteve a sua AIM para a rinossinusite crónica com polipose não controlada em 2020, apoiada nos estudos POLYP 1 e POLYP 2 e o mepolizumab tem AIM desde janeiro de 2022, tendo como base o estudo SYNAPSE. Foram também realizados ensaios clínicos com o reslizumab

Figura 2
Indicação para cirurgia endoscópica nasossinusal



e o benralizumab, atualmente sem aprovação nesta indicação.

Os três agentes biológicos indicados no tratamento da rinosinusite crónica com polipose foram avaliados quanto à sua eficácia e segurança em doentes adultos:

- **Omalizumab:** anticorpo monoclonal anti-IgE aprovado na União Europeia e nos Estados Unidos para o tratamento da asma alérgica grave¹⁹. Dado os altos níveis de IgE total em secreções nasais, pólipos e soro de doentes com rinosinusite crónica com polipose, combinados com a sua relevância em doentes com asma alérgica, o omalizumab tem sido avaliado como um potencial tratamento no subgrupo de doentes com rinosinusite crónica com polipose e asma comórbida. Além disso, a eosinofilia é característica em mais de 80% dos doentes caucasianos com rinosinusite crónica com polipose.

- **Mepolizumab:** anticorpo monoclonal humano que previne a ligação da IL-5 livre circulante à subunidade α da IL-5R (IL-5R α) expressa na superfície dos eosinófilos²⁰. A IL-5 é um mediador chave na quimiotaxia, diferenciação, ativação e sobrevivência de eosinófilos e é detetada em níveis elevados em pacientes com rinosinusite crónica com polipose.

- **Dupilumab:** é um anticorpo monoclonal humano que se liga à subunidade alfa do recetor de IL-4 (IL-4R α) inibindo a sinalização de IL-4 e IL-13, duas citocinas associadas à atividade das células T *helper* do tipo 2 (Th2), que desempenham um papel importante na patogénese da polipose nasal²¹. Esse tipo de terapêutica já mostrou benefício clínico em doentes com asma e eczema atópico.

Até 2019 os anticorpos monoclonais só podiam ser prescritos em doentes com asma grave concomitante. Em 2019, um grupo de investigadores do *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases* (EUFOREA) elaborou critérios para tratamento com biológicos em doentes com rinosinusite crónica com polipose, com ou sem asma concomitante²² (fig. 3). Em 2020, a direção da *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020* fez algumas modificações a esses mesmos critérios¹ (fig. 4). Os biológicos estão atualmente aprovados como uma terapêutica complementar aos corticosteroides intranasais no tratamento de adultos com rinosinusite crónica com polipose nasossinusal, para quem os corticosteroides sistémicos e a cirurgia

Figura 3
Indicação para biológicos, EUFOREA

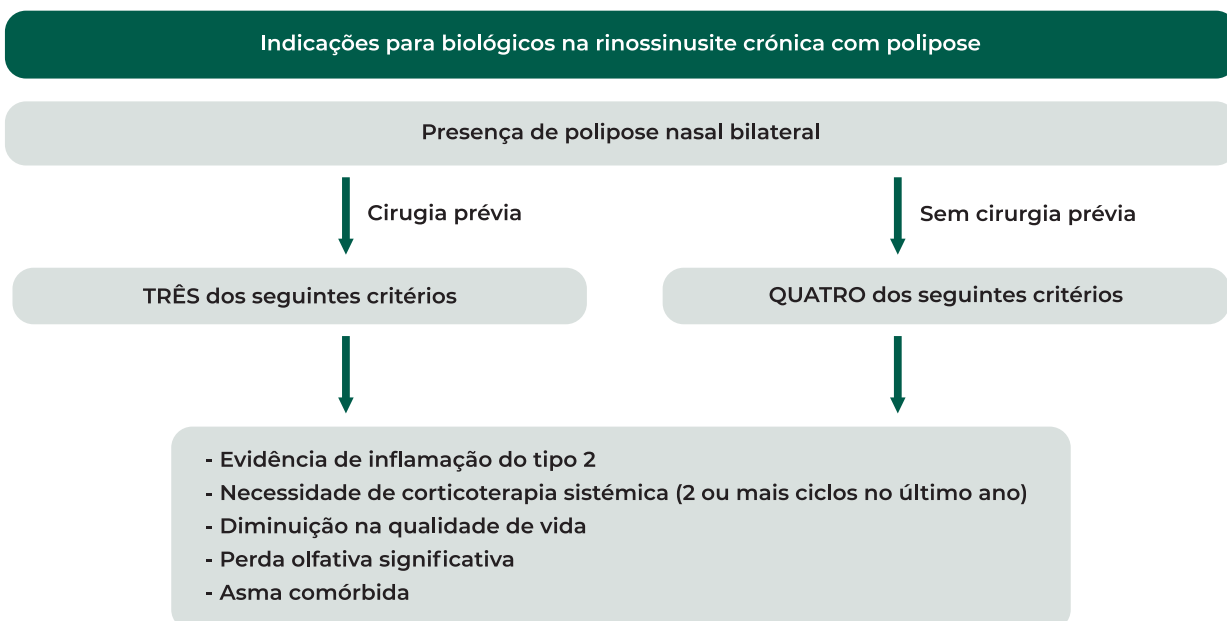


Figura 4
Indicação para biológicos, EPOS 2020

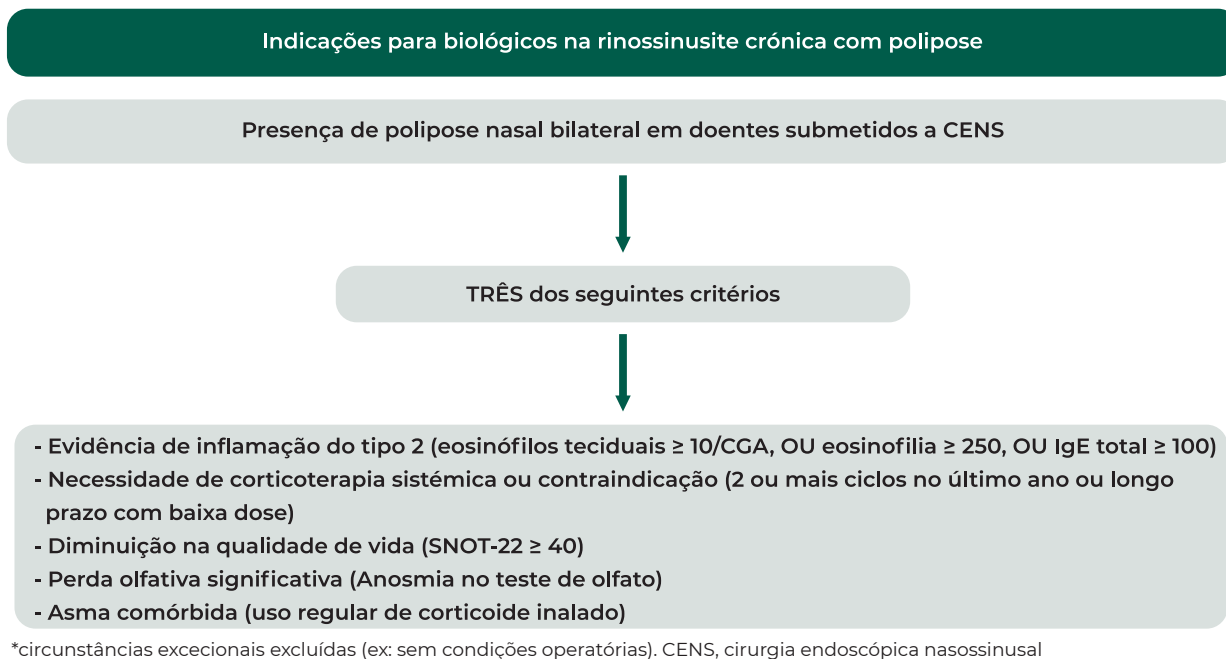
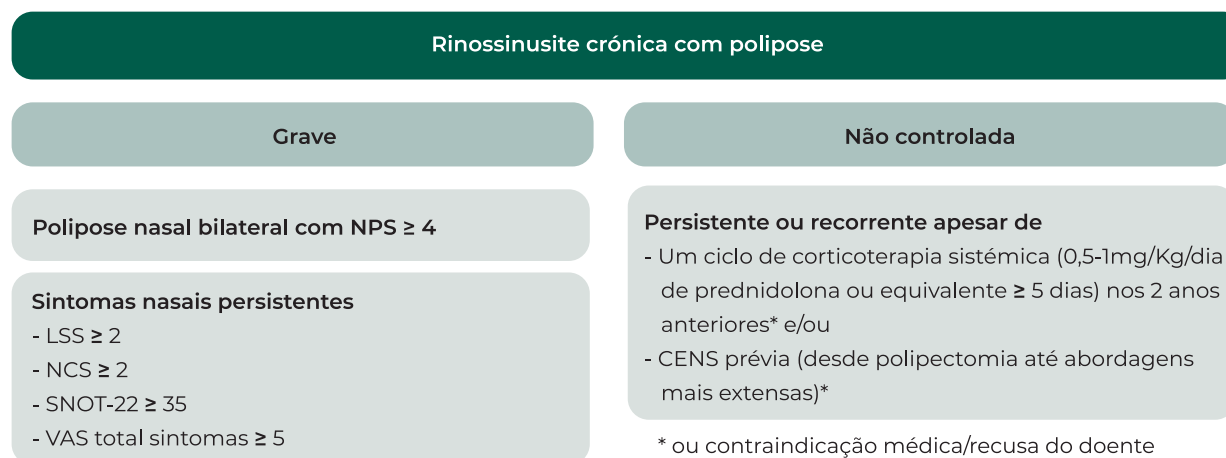


Figura 5
Rinosinusite crónica com polipose grave e não controlada



LSS: Pontuação de perda de olfato (Loss of Smell Score); **NCS** Pontuação de congestão nasal (Nasal Congestion Score); **NPS** Pontuação endoscópica dos pólipos nasais (Nasal Polyp Scores); **SNOT-22** Teste nasossinusal de 22 itens (22 item Sino-Nasal Outcome Test); **VAS** Escala analógica visual (Visual Analogue Score); **CENS** Cirurgia endoscópica nasossinusal

(exceto se contra-indicada) não forneceram controlo adequado da doença. Em termos clínicos, a rinosinusite crónica com polipose nasossinusal severa é definida como doença bilateral com pelo menos 4 (num total de 8) pontos na classificação clínica de Meltzer da polipose nasal (NPS - *Endoscopic Nasal Polyps Score*) e sintomas persistentes, incluindo anosmia/ageusia, obstrução nasal, rinorreia anterior e/ou posterior e dor/pressão facial, com

necessidade de outras opções terapêuticas de forma a complementar o tratamento com corticoterapia tópica (corticoterapia sistémica e/ou cirurgia)¹. Após falência terapêutica, definimos rinosinusite crónica não controlada como uma doença persistente ou recorrente apesar de tratamento de longo prazo com corticoterapia tópica e pelo menos um curso de corticoterapia sistémica nos últimos 2 anos (ou que tenham contra-indicação médica

ou intolerância a corticoterapia sistémica) e/ou cirurgia nasossinusal prévia (exceto se contraindicação clínica para a cirurgia)¹. Os agentes biológicos estão indicados em doentes com rinossinusite crónica com polipose nasossinusal grave/severa e não controlada com as terapêuticas convencionais (cirurgia e/ou corticoterapia sistémica sempre em associação com o tratamento farmacológico inicial)¹.

É importante estabelecer um algoritmo terapêutico no controlo da rinossinusite crónica com polipose, que tenha em consideração o tratamento farmacológico inicial, o tratamento cirúrgico e o tratamento com agentes biológicos na doença severa de difícil controlo.

Métodos

Revisão bibliográfica dos dois principais consensos internacionais sobre esta temática: *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020*¹ (EPOS) e *European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases*² (EUFOREA). Foi também revisto o artigo "Protocolo clínico de avaliação de doentes com polipose nasal sob tratamento com biológicos em Portugal publicado em Março de 2023 na Revista Portuguesa de Imunoalergologia²⁶. Santos et al.²⁶ apresentam uma proposta de avaliação dos doentes com rinossinusite crónica com polipose que permite a uniformização na avaliação clínica e eficácia terapêutica nos doentes sob tratamento biológico, a comparação de resultados e a realização de estudos multicêntricos.

O nosso protocolo inclui a avaliação de dados demográficos e clínicos, utilização de escalas de avaliação e normas de aplicação, critérios

de admissão para tratamento com biológicos, avaliações durante o seguimento e critérios de eficácia e de suspensão do biológico. Nesta proposta, apresentada na seção de resultados, adotamos as mesmas escalas preconizadas no EUFOREA² e no artigo supracitado, de Santos et al.²⁶, que permitem a avaliação e seguimento dos doentes com rinossinusite com polipose sob tratamento com biológicos (tabela 1).

Tabela 1
Pontuação de congestão nasal (NCS)

Em relação à última semana, como define a gravidade de: (faça um círculo à volta do número correspondente da escala)

NCS - Congestão nasal (nariz entupido)

- 0 - Sem congestão nasal
- 1 - Ligeira congestão nasal
- 2 - Moderada congestão nasal
- 3 - Grave (nariz muito entupido)

Resultados

Protocolo clínico

Dados demográficos e clínicos

Informação clínica: idade; género; avaliação da presença de asma/atopia/hipersensibilidade a AINÉs; tabagismo; número e tipo de cirurgias nasossinusais prévias; número de ciclos de corticoide sistémico nos dois anos anteriores; escalas de avaliação da gravidade da rinossinusite e da polipose nasal; avaliação do score de Lund-Mackay; quantificação de eosinófilos no sangue periférico; quantificação de eosinófilos a nível tecidual em doentes submetidos a previamente a CENS; doseamento da IgE total.

Figura 6
Pontuação endoscópica dos pólipos nasais

Estádio localização

- 0 - Ausência de pólipos
- 1 - Pequenos pólipos no meato médio/edema
- 2 - Bloqueio do meato médio
- 3 - Pólipos estendem-se além do meato médio sem gerar obstrução nasal completa
- 4 - Polipose nasal maciça

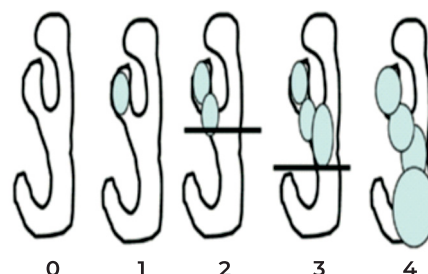


Figura 7 Pontuação de perda de olfacto (LSS) e UPSIT

Em relação à última semana, como define a gravidade de: (faça um círculo à volta do número correspondente da escala)

LSS - Perda de olfacto (sentido do cheiro)

- 0 - Sem perda de olfacto
- 1 - Ligeira perda de olfacto
- 2 - Moderada perda de olfacto
- 3 - Grave (sem olfacto)

The Smell Identification Test™ Revised



READ THESE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE BEGINNING

1. Fill in the information on the back of EACH booklet with the enclosed pencil. PRINT CLEARLY.
2. Beginning with page 1 of this booklet (Booklet 1) use the enclosed pencil to scratch the brown label from left to right several times (see picture). This will release an odor. Do not over-scrape the label.
3. Sniff the scraped label and completely fill in the circle corresponding to your smell experience in the column on the right. Erase mistakes completely. If the odor you smell is not represented, mark the answer closest to your experience. If no smell is present, guess and mark one answer. YOU MUST MARK AN ANSWER FOR EACH QUESTION (EVEN IF YOU SMELL NOTHING) TO MAKE THE TEST VALID.
4. After answering all 10 questions in this booklet, complete the other three booklets in order (i.e., from 2 to 4).
5. Place the four completed books and your pencil in the envelope and return them to the test administrator. Please be sure all 40 questions are answered and the information is filled out on the back of each booklet. Thank you.

Booklet 1 of 4

The Brief Smell Identification Test™-Version A



READ THESE INSTRUCTIONS CAREFULLY BEFORE BEGINNING

1. Fill in the information on the back of EACH booklet with the enclosed pencil. PRINT CLEARLY.
2. Beginning with item 1, use the enclosed pencil to scratch the brown label from left to right several times (see picture). This will release an odor.
3. Sniff the scraped label and completely fill in the circle corresponding to your smell experience in the column on the right. Erase mistakes completely. If the odor you smell is not represented, mark the answer closest to your experience. If no smell is present, guess and mark one answer. YOU MUST MARK AN ANSWER FOR EACH QUESTION (EVEN IF YOU SMELL NOTHING) TO MAKE THE TEST VALID.
4. Place the completed book and your pencil in the envelope and return them to the test administrator. Please be sure all the questions are answered and the information is filled out on the back of each booklet. Thank you.

Escalas de avaliação

1. Pontuação endoscópica dos pólipos nasais (NPS - Endoscopic Nasal Polyps Score)

Pontuação entre 0 e 4 para cada lado, de acordo com o tamanho dos pólipos avaliado através da endoscopia nasal (fig. 6), resultando numa pontuação máxima de 8 pontos²³. Um NPS ≥ 5 (e 2 para cada um dos lados) foi utilizado como critério de inclusão em todos os ensaios clínicos de biológicos²⁴⁻²⁷.

2. Pontuação de perda de olfacto (LSS – Loss of Smell Score)

Avaliação da perda de olfacto em 4 categorias: 0 - sem perda de olfacto/normosmia, 1 - hiposmia ligeira, 2 - hiposmia moderada, 3 - perda de olfacto grave/anosmia¹⁷. Nos ensaios clínicos e em alguns centros especializados esta avaliação é feita com recurso a aplicações/registo informatizado. Sendo esta abordagem

de difícil exequibilidade na prática clínica propõe-se aplicar esta escala questionando a média da gravidade da perda de olfacto na última semana, tal como realizado na fase de *screening* de um dos ensaios clínicos²⁵ (fig.7). Existem também testes psicofísicos para avaliação do olfacto, tal como o teste de olfacto de 40 itens²⁸ (UPSIT - *The 40-item University of Pennsylvania Smell Identification Test*, fig. 7). No entanto, visto que não estão disponíveis em todos os centros, consideramos que devem ser incluídos apenas como informação complementar.

3. Pontuação de congestão nasal (NCS – Nasal Congestion Score)

Avaliação diária da congestão nasal em 4 categorias²⁹: 0 - sem congestão nasal, 1 - congestão nasal ligeira, 2 - congestão nasal moderada, 3 - congestão nasal grave. À semelhança do LSS propõe-se aplicar esta escala questionando a média da congestão nasal na última semana²⁵ (tab. 1).

4. Teste nasossinusal de 22 itens (SNOT-22 - 22-item Sinonasal Outcome Test)

Instrumento de medição da qualidade de vida específica para a rinosinusite crónica, preenchido pelo doente relativamente às 2 semanas anteriores e que avalia a gravidade de sintomas e de problemas sociais e emocionais relacionados com a patologia. O resultado varia entre 0 (sem interferência) e 110 (máxima interferência com a qualidade de vida) e a diferença mínima clinicamente significativa (MCID – minimal clinical important difference) é de 8,9 pontos³⁰. O questionário validado em português de Portugal³¹ é apresentado na tabela 2.

5. Escala analógica visual do total de sintomas (total symptoms VAS – Visual Analogue Scale)

Esta escala avalia a percepção do doente relativamente à gravidade do total de sintomas da rinosinusite no último mês, através do desenho de uma linha vertical numa escala de 10 cm³² (0 – mínimo até 10 – máximo, tab. 3).

Tabela 2
Teste nasossinusal de 22 itens (SNOT-22)

SNOT-22 – Abaixo, encontrará uma lista de sintomas e problemas sociais/emocionais que afetam os doentes com rinossinusite. Por favor, responda às seguintes questões sobre os seus sintomas. Avalie como foram os seus problemas nas últimas duas semanas.

Obrigado pela sua participação. Caso tenha alguma dúvida no preenchimento do questionário solicite auxílio.

Considerando a gravidade dos problemas, classifique a intensidade dos sintomas fazendo um círculo à volta do número correspondente da escala	Nenhum problema	Problema muito leve	Problema leve	Problema moderado	Problema grave	Pior problema possível
1. Necessidade de “assoar” o nariz	0	1	2	3	4	5
2. Espirros	0	1	2	3	4	5
3. “Pingo” no nariz	0	1	2	3	4	5
4. Tosse	0	1	2	3	4	5
5. Escorrência do nariz para a garganta	0	1	2	3	4	5
6. Escorrência espessa pelo nariz	0	1	2	3	4	5
7. Sensação de ouvido “cheio” ou “tapado”	0	1	2	3	4	5
8. Tontura ou vertigem	0	1	2	3	4	5
9. Dor nos ouvidos	0	1	2	3	4	5
10. Dor ou sensação de pressão no rosto	0	1	2	3	4	5
11. Dificuldade em adormecer	0	1	2	3	4	5
12. Acorda a meio da noite	0	1	2	3	4	5
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5
14. Acorda cansado(a)	0	1	2	3	4	5
15. Fadiga ou cansaço durante o dia	0	1	2	3	4	5
16. Diminuição da produtividade nas atividades do dia-a-dia	0	1	2	3	4	5
17. Diminuição da capacidade para realizar as atividades do dia-a-dia	0	1	2	3	4	5
18. Frustrado(a), agitado(a), irritado(a)	0	1	2	3	4	5
19. Tristeza	0	1	2	3	4	5
20. Sensação de Vergonha	0	1	2	3	4	5
21. Dificuldade para sentir “cheiros” ou “gostos”	0	1	2	3	4	5
22. Nariz entupido	0	1	2	3	4	5
Pontuação total (somatório):						

Tabela 3
Escala analógica visual do total de sintomas
(total symptoms VAS)

Escala analógica visual do total de sintomas
Desenhe uma linha vertical no ponto que melhor
corresponde a quão incomodativos foram os
sintomas no ultimo mês

Nada
incomodativos

Mais do que eu
posso imaginar



Critérios de admissão para o tratamento com biológicos (adaptado de EPOSI e EUFOREA²⁵)

- Idade igual ou superior a 18 anos.
- Rinossinusite crónica com polipose nasossinusal bilateral em doente já previamente submetido a cirurgia endoscópica nasossinusal ou com contra-indicação cirúrgica e pelo menos 3 dos seguintes critérios:
 1. Evidência de inflamação do tipo 2: eosinofilia tecidual ≥ 10 eosinófilos/campo de grande ampliação ou eosinofilia periférica ≥ 250 ou IgE total ≥ 100
 - Avaliar eosinofilia periférica e/ou IgE total se for considerada terapêutica com biológicos
 - Em doentes que sejam submetidos a CENS e que haja suspeita de inflamação do tipo 2, avaliar a eosinofilia tecidual (informação do endótipo da doença permanece em caso de necessidade de terapêutica com biológicos)
 2. Necessidade de corticoterapia sistémica (≥ 2 cursos/ano ou durante mais de 3 meses) ou contra-indicação à corticoterapia sistémica
 3. Compromisso significativo da qualidade de vida (questionário SNOT-22 ≥ 40 pontos)
 4. Anosmia na avaliação do olfato (LSS)

Consultas ORL após início de tratamento com Dupilumab

1.ª CONSULTA

4 semanas: avaliação de efeitos secundários

2.ª CONSULTA

24 semanas: 1ª avaliação de resposta terapêutica

3.ª CONSULTA

12 meses: 2ª avaliação de resposta terapêutica

5. Diagnóstico de asma (asma com necessidade de corticoterapia inalatória regular)

Proposta de monitorização da eficácia/segurança e critérios de eficácia e suspensão do tratamento com biológicos

Avaliação de efeitos secundários: 1.ª consulta - Avaliação às 4 semanas -

As reações adversas mais frequentes no tratamento com dupilumab (único com indicação terapêutica financiada em Portugal de momento) são: no local de injeção (eritema, edema, prurido e dor), conjuntivite, conjuntivite alérgica, artralgia, herpes oral, e eosinofilia. Foram notificados casos raros de reações de doença do soro, reações do tipo doença do soro, reação anafilática e queratite ulcerosa.

Motivos de suspensão imediata:

1. Reação de hipersensibilidade sistémica (imediate ou retardada): as reações anafiláticas e o angioedema ocorrem entre alguns minutos até sete dias após a injeção do dupilumab³⁴. A primeira toma deve ser observada pelo médico Otorrinolaringologista.
2. Infeções helmínticas: se os doentes contraírem a infeção enquanto estão a receber tratamento com dupilumab e não responderem ao tratamento anti-helmíntico, o tratamento com dupilumab deve ser descontinuado até resolução da infeção³⁴.

Avaliação da resposta ao tratamento:

2.ª consulta (adaptado de EPOSI e EUFOREA²⁵) - Avaliação de resposta às 24 semanas -

A Consulta de avaliação de resposta terapêutica será feita às 24 semanas, segundo a revisão do consenso do EPOSI/EUFOREA²⁵, no entanto consideramos útil, quer em termos clínicos quer de aprofundamento do conhecimento, que possam ser realizadas consultas de avaliação de eficácia terapêutica antes.

Necessária melhoria em pelo menos 1 dos seguintes critérios:

- Redução do tamanho dos pólipos

Tabela 4
Lista de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos MedDRA	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes	Conjuntivite* Herpes oral*
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Angioedema*
	Raros	Reação anafilática Reação da doença do soro Reação do tipo doença do soro
Afeções Oculares	Frequentes	Conjuntivite alérgica*
	Pouco frequentes	Queratite** Blefarite* Prurido ocular* Olho seco*
	Raros	Queratite ulcerativa*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea facial*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Reações no local de injeção (incluindo eritema, edema. Prurido, dor e inchaço)

Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

- Em pelo menos 1 grau na endoscopia nasal (uma fossa nasal) ou 2 pontos (fossa nasal direita + esquerda): NPS - Endoscopic Nasal Polyps Score
- Pontuação da Congestão Nasal
 - Redução $\geq 0,5$
- Melhoria da qualidade de vida
 - Redução ≥ 9 pontos no SNOT-22 ou Redução da EAV ≥ 2 cm
- Melhoria do olfato
 - Deixar de ter anosmia

Avaliação da resposta ao tratamento: 3.^a consulta (adaptado de EPOS¹ e EUFOREA²⁵)

- Avaliação de resposta aos 12 meses -

Nesta fase do tratamento, é necessário que todos os seguintes critérios sejam cumpridos:

1. Redução do tamanho dos pólipos
 - NPS - Endoscopic Nasal Polyps Score < 4 (no total, considerando ambas as fossas

- nasais) na endoscopia nasal
2. Melhoria da qualidade de vida
 - Pontuação total do SNOT-22 < 30 ou EAV < 5 cm do total de sintomas
3. Pontuação da Congestão Nasal
 - Inferior a 2
4. Sem necessidade de corticoterapia sistêmica ou de CENS

Discussão

A rinosinusite crônica com polipose nasal é uma patologia inflamatória crônica com perfil de inflamação predominantemente do tipo 2¹. Contínua a ser um tema de extrema importância na Otorrinolaringologia devido à sua elevada prevalência e ao impacto que tem na qualidade de vida dos nossos doentes¹. A sua terapêutica pode ser dividida em médica e/ou cirúrgica. Os agentes biológicos têm emergido como uma arma terapêutica

Figura 8
Avaliação da resposta às 24 semanas

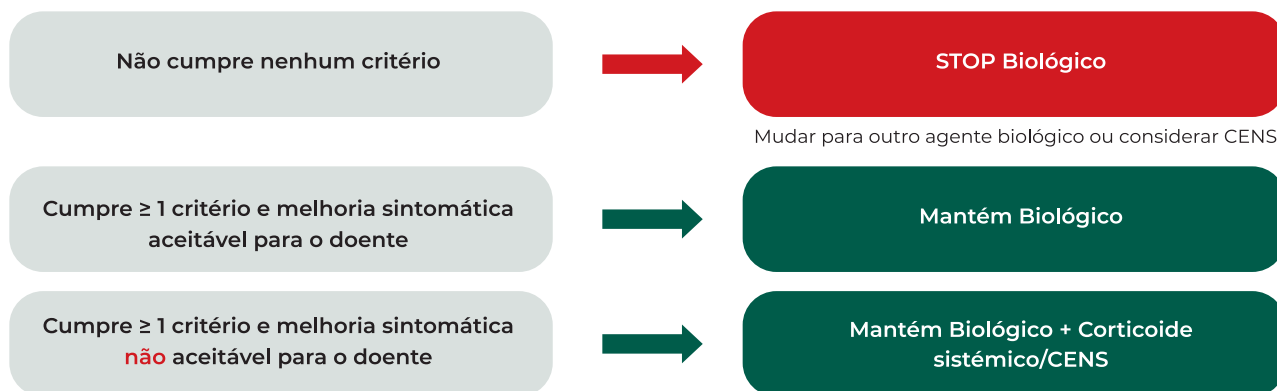
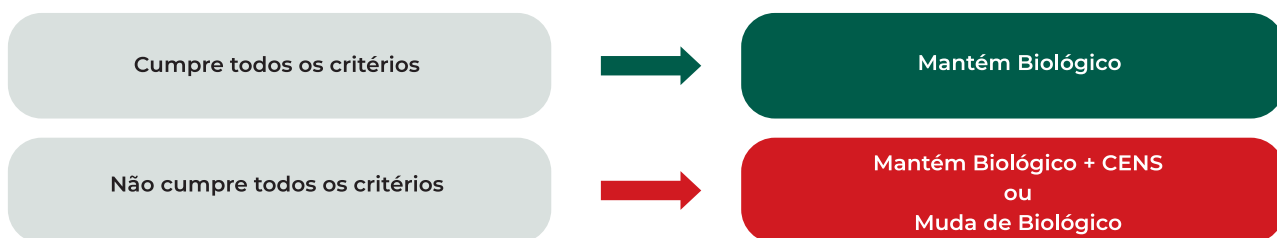


Figura 9
Avaliação da resposta aos 12 meses



médica importante no controlo da doença e de comorbilidades com fundo inflamatório do tipo 225. Com base nestes pressupostos foi constituído um grupo de trabalho no Hospital Pedro Hispano que incluiu Médicos Especialistas e Internos de Otorrinolaringologia e uma consulta de Asma e Rinossinusite graves com participação da Imunoalergologia, Pneumologia e Medicina Interna onde são discutidos doentes com eventual indicação para tratamento com biológicos e manutenção ou suspensão do mesmo. No protocolo proposto, na colheita de dados e avaliação da elegibilidade são aplicadas escalas validadas a nível nacional e internacional. A avaliação endoscópica dos pólipos nasais é uma das etapas fundamentais do protocolo, estando o tratamento com agentes biológicos indicado em doentes com polipose grave/severa (NPS - *Endoscopic Nasal Polyps Score* ≥ 4). No nosso protocolo optámos pela “NPS - *Endoscopic Nasal Polyps Score*”, uma vez que foi a escala utilizada na elaboração dos critérios para tratamento com biológicos em doentes com

rinossinusite crónica com polipose pelo grupo de investigadores do EUFOREA²⁵. Esta escala tem como principal limitação o facto de não avaliar pólipos que surjam na fenda etmoidal, não permitindo a comparação de resultados com ensaios que utilizem uma escala diferente (escala de Lildholdt por exemplo). De forma a homogeneizar a avaliação e quantificação da polipose nasal em ensaios clínicos, um artigo recente³⁵ sugere a soma dos graus de diferentes escalas, o que permitiria colmatar as limitações anatómicas de cada uma. Um ponto não mencionado no protocolo clínico prende-se com a orientação de comorbilidades. Uma vez que a rinossinusite crónica com polipose é muita das vezes acompanhada de patologias com fundo inflamatório do tipo 2 (asma alérgica, urticária...), estes doentes apresentam um benefício evidente na avaliação em consulta de grupo multidisciplinar, onde são discutidas a orientação diagnóstica e terapêutica dos casos de maior complexidade. Este aspeto é de particular relevância em doentes com

rinossinite crónica com polipose e asma alérgica comórbida; por exemplo, doentes com rinossinite crónica com polipose sem asma comórbida que não respondam ao dupilumab, não têm indicação terapêutica financiada (de momento) para omalizumab. Porém, se apresentarem asma grave persistente comórbida, já podem ter. O desenvolvimento de protocolos clínicos é essencial. Nos doentes com rinossinite crónica com polipose sob tratamento com agentes biológicos vai permitir comparar resultados entre os diferentes biológicos e entre diferentes centros hospitalares.

Conclusão

A rinossinite crónica com polipose é uma doença complexa que está associada a um encargo financeiro significativo para os cuidados de saúde. À medida que adquirimos um melhor entendimento dos marcadores inflamatórios envolvidos na doença e dos vários fenótipos e endótipos da rinossinite crónica, os biológicos surgem como novas opções terapêuticas no tratamento da rinossinite crónica com polipose grave e mal controlada. O desenvolvimento de protocolos clínicos na utilização destes fármacos vai permitir uniformizar a colheita de dados, o seguimento e a avaliação deste tipo de doentes e a comparação de resultados. Os biológicos terão um potencial terapêutico crescente nesta patologia, sendo importante monitorizar os seus benefícios terapêuticos.

Agradecimentos

À Dra. Natacha Santos pela contribuição científica para a elaboração deste protocolo.

À Prof.a Doutora Cristina Lopes pelo desenvolvimento da Consulta de Asma e Rinossinite Crónica graves no Hospital Pedro Hispano – Matosinhos.

Conflito de interesses

Pedro Marques Gomes: Declaro que recebi honorários como investigador nos estudos ORION e EVEREST.

Diogo Cunha Cabral: Declaro que recebi

honorários como investigador nos estudos ORION e EVEREST.

André Carção: Declaro não tenho qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Joana Barreto: Declaro que recebi honorários como investigador nos estudos ORION e EVEREST.

Ana Isabel Gonçalves: Declaro não tenho qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Paula Azevedo: Declaro não tenho qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

José Ferreira Penêda: Declaro que recebi honorários como investigador nos estudos ORION e EVEREST.

Delfim Duarte: Declaro não tenho qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Miguel Viana: Declaro que recebi honorários como palestrante da Sanofi e GSK, e como investigador nos estudos ORION e EVEREST.

Confidencialidade dos dados

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

Financiamento

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

Disponibilidade dos dados científicos

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

Referências bibliográficas

1.Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*. 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464.

2.Abreu NA, Nagalingam NA, Song Y, et al. Sinus microbiome diversity depletion and *Corynebacterium tuberculostearicum* enrichment mediates rhinosinusitis. *Science translational medicine* 2012;4:151ra24.

3.Gan W, Yang F, Tang Y, et al. The difference in nasal bacterial microbiome diversity between chronic rhinosinusitis patients with polyps and a control population. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019.

4.Lee K, Pletcher SD, Lynch SV, Goldberg AN, Cope EK. Heterogeneity of Microbiota Dysbiosis in Chronic Rhinosinusitis: Potential Clin Implications and Microbial Community Mechanisms Contributing to Sinonasal

- Inflammation. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:168.
5. Copeland E, Leonard K, Carney R, et al. Chronic Rhinosinusitis: Potential Role of Microbial Dysbiosis and Recommendations for Sampling Sites. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2018;8:57.
 6. Zhao YC, Bassiouni A, Tanjararak K, Vreugde S, Wormald P-J, Psaltis AJ. Role of fungi in chronic rhinosinusitis through ITS sequencing. *Laryngoscope* 2018;128:16-22.
 7. Hoggard M, Biswas K, Zoing M, Mackenzie BW, Taylor MW, Douglas RG. Evidence of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017;7:230-9.
 8. Karunasagar A, Jalastagi R, Naik A, Rai P. Detection of bacteria by 16S rRNA PCR and sequencing in culture-negative chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2018;128:2223-5.
 9. Chalermwatanachai T, Vilchez-Vargas R, Holtappels G, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is characterized by dysbacteriosis of the nasal microbiota. *Scientific reports* 2018;8:7926.
 10. Lee K, Pletcher SD, Lynch SV, Goldberg AN, Cope EK. Heterogeneity of microbiota dysbiosis in chronic rhinosinusitis: potential clinical implications and microbial community mechanisms contributing to sinonasal inflammation. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 May 23;8:168.
 11. Cheng KJ, Wang SQ, Xu YY. Different roles of *Staphylococcus aureus* enterotoxin in different subtypes of nasal polyps. *Exp Ther Med.* 2017 Jan;13(1):321-326.
 12. Takeda K, Sakakibara S, Yamashita K, Motooka D, Nakamura S, El Hussien MA, et al. Allergic conversion of protective mucosal immunity against nasal bacteria in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1163-1175.e15.
 13. Tan BK, Li QZ, Suh L, Kato A, Conley DB, Chandra RK, et al. Evidence for intranasal antinuclear autoantibodies in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec;128(6):1198-1206.e1.
 14. Lan F, Zhang N, Holtappels G, et al. *Staphylococcus aureus* Induces a Mucosal Type 2 Immune Response via Epithelial Cell-derived Cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:452-63.
 15. Rudmik L, Soler ZM, Hopkins C, Schlosser RJ, Peters A, White AA, et al. Defining appropriateness criteria for endoscopic sinus surgery during management of uncomplicated adult chronic rhinosinusitis: a RAND/UCLA appropriateness study. *Rhinology.* 2016 Jun;54(2):117-28.
 16. Reitsma S, Adriaensen G, Cornet ME, van Haastert RM, Raftopoulos MH, Fokkens WJ. The Amsterdam Classification of Completeness of Endoscopic Sinus Surgery (ACCESS): a new CT-based scoring system grading the extent of surgery. *Rhinology.* (2020) 58:538-43.
 17. Zhang L, Zhang Y, Gao Y, Wang K, Lou H, Meng Y, et al. Long-term outcomes of different endoscopic sinus surgery in recurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *Rhinology.* (2020) 58:126-35.
 18. Delarestaghi MM, Rajaei S, Firouzabadi FD, Jamali M, Roomiani M, Firouzabadi MD, et al. Evaluation of the effect of endoscopic partial middle turbinectomy surgery on the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* (2020) 58:208-12.
 19. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.
 20. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep;146(3):595-605.
 21. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, et al. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct;9(10):1141-1153.
 22. Easthope S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs.* 2001;61(2):253-60; discussion 261.
 23. Pavord ID, Menzies-Gow A, Buhl R, Chanez P, Dransfield M, Lugogo N, et al. Clinical development of mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma: on the path to personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar;9(3):1121-1132.e7.
 24. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Mar;78(3 Suppl 1):S28-S36.
 25. Fokkens WJ, Viskens AS, Backer V, Conti D, De Corso E, Gevaert P, Scadding GK, Wagenmann M, Bernal-Sprekelsen M, Chaker A, Heffler E, Han JK, Van Staeyen E, Hopkins C, Mullol J, Peters A, Reitsma S, Senior BA, Hellings PW. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology.* 2023 Jun 1;61(3):194-202.
 26. Santos N, Ribeiro F, Belchior I, Melo V, Dores L, Americano P, Piñero-Saavedra M, Paes M, Campos P, Braz M: Protocolo clínico de avaliação de doentes com polipose nasal sob tratamento com biológicos em Portugal. *Rev Port Imunoalergologia.* 2023 Mar; 31(1):45-54.
 27. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Oct;137(4):555-61.
 28. Fokkens W, Lund V, Mullol J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinol Suppl.* 2007;20:1-136.
 29. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, Vogel Y, Rocha C, Solà I, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy.* 2021 Aug;76(8):2337-2353.
 30. de Vilhena D, Duarte D, Lopes G. Sino-nasal outcome test-22: translation, cultural adaptation and validation in Portugal. *Clin Otolaryngol.* 2016 Feb;41(1):21-4.
 31. Doulaptis M, Prokopakis E, Seys S, Pugin B, Steelant B, Hellings P. Visual analogue scale for sinonasal symptoms severity correlates with sino-nasal outcome test 22: paving the way for a simple outcome tool of CRS burden. *Clin Transl Allergy.* 2018 Sep 3;8:32.
 32. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, Adinoff AD, Bachert C, Borish L, Chinchilli VM, Danzig MR, Ferguson BJ, Fokkens WJ, Jenkins SC,

Lund VJ, Mafee MF, Naclerio RM, Pawankar R, Ponikau JU, Schubert MS, Slavin RG, Stewart MG, Togias A, Wald ER, Winther B; Rhinosinusitis Initiative. Rhinosinusitis: developing guidance for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Nov;118(5 Suppl):S17-61.

33.Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope*. 1984 Feb;94(2 Pt 1):176-8.

34.Dupixent. (2020). Resumo das Características do Medicamento. Obtido a partir de: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf.

35.Djupesland PG, Reitsma S, Hopkins C, Sedaghat AR, Peters A, Fokkens WJ. Endoscopic grading systems for nasal polyps: are we comparing apples to oranges? *Rhinology*. 2022 Apr 11.