

# Polipose nasal: Desafios e horizontes - Estudo populacional

## Chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Challenges and prospective - Population-based study

Liliana Carvalho • João Órfão • Joselina Antunes • Leonel Barbosa • Filipe Freire

### RESUMO

A rinossinusite crónica com polipose nasal é uma patologia comum em otorrinolaringologia, e as opções terapêuticas são médicas e cirúrgicas. Esta patologia está muitas vezes associada a recidivas que conduzem a uma morbilidade significativa. A avaliação retrospectiva da população afetada permite rever as características destes doentes e do curso da sua doença e identificar potenciais alternativas terapêuticas.

Neste estudo populacional avaliaram-se 93 doentes com diagnóstico de rinossinusite crónica com polipose nasal, as suas características e a sintomatologia predominante, bem como a resposta a terapêutica instituída e incidência de recidiva.

De acordo com os resultados, o tratamento da polipose nasal é limitado e infrequentemente curativo, o que é evidente sobretudo para certos subgrupos da população, identificados neste estudo. O reconhecimento destes subgrupos e a exploração de novos alvos terapêuticos é uma mais valia para estes doentes e deve ser contemplada nos objetivos futuros da prática otorrinolaringológica.

Palavras-chave: Rinossinusite crónica; Rinossinusite crónica com polipose nasal

### ABSTRACT

*Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a commonly found disease in otolaryngology and its treatment is either medical and/or surgical. This condition is often associated with recurrence, which lead to high morbidity. The retrospective evaluation of the affected population allows the revision of the characteristics of these patients and their disease and identify potential alternative therapies.*

*In this population-based retrospective study, we evaluate 93 patients with the diagnose of Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, its main characteristics and symptoms, as well as the therapeutic used and recurrence.*

*According to the results, the treatment is limited and often non-curative, which is evident in certain sub-groups of the population, identified in this study. The recognition of these sub-groups and the exploration of new therapeutic targets is of high value for these patients and should be among the future goals of the otolaryngologists.*

*Keywords: Chronic rhinosinusitis, Chronic rhinosinusitis with nasal polyps*

### INTRODUÇÃO

A rinossinusite crónica com polipose nasal (RSCcPN) é uma patologia comum em otorrinolaringologia, afectando cerca de 25% da população com rinossinusite. Caracteriza-se por maior incidência em homens, sendo que a idade de apresentação ronda o início da quinta década e incidência aumenta com a idade, tendo um grande impacto na qualidade de vida<sup>1</sup>.

Relativamente ao tratamento médico, este inclui corticoterapia tópica e/ou sistémica, antibioterapia, antagonista dos leucotrienos, e, mais recentemente, com a aprovação do dupilumab para a polipose nasal pela *Food and Drugs Administration* (FDA) em junho de 2019, aparecem como promissores os medicamentos biológicos com alvo na IgE, IL3, e IL5 a aplicar em casos muito selecionados.

O tratamento cirúrgico - cirurgia endoscópica nasossinusal funcional (CENS) - é reservado a doentes que não respondam ou tenham contra-indicações à terapêutica médica. A opção cirúrgica para esta patologia associa-se a uma elevada taxa de recidiva com necessidade de revisão, refletindo a morbilidade que lhe está associada.

**Liliana Carvalho**

Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Amadora, Lisboa, Portugal

**João Órfão**

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Lisboa, Portugal

**Joselina Antunes**

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Lisboa, Portugal

**Leonel Barbosa**

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Lisboa, Portugal

**Filipe Freire**

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, Amadora, Lisboa, Portugal

**Correspondência:**

Liliana Carvalho

liliana.carvalho@hff.min-saude.pt

Artigo recebido 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 24 de Agosto de 2020.

## OBJETIVOS

O presente estudo pretende avaliar a população com RSCcPN e as características da patologia. Os tópicos abordados são a sintomatologia principal, gravidade da polipose nasal, terapêutica médica instituída, terapêutica cirúrgica e falência terapêutica. Avaliou-se ainda a coexistência de asma e intolerância à aspirina ou anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), o que constitui a tríade de Samter, também conhecido como síndrome de Fernand Widal (SFW) ou doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA). Pretende-se a identificação de subgrupos que permitam a exploração da potencial adequação de diferentes alvos terapêuticos ajustados às suas características.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada a recolha e análise de informação clínica de doentes com diagnóstico clínico e imagiológico de RSCcPN, avaliados no Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca (HFF) entre 2015 e 2018, com idade superior a 18 anos.

## RESULTADOS

Foram selecionados 93 doentes no período referido na seção acima com diagnóstico clínico/imagiológico de RSCcPN. A maioria era do género masculino (68.8%).

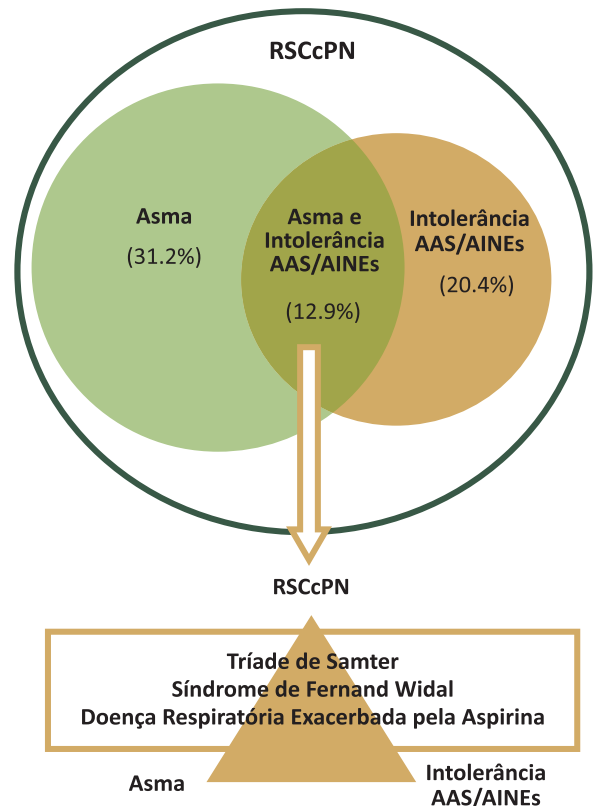
A sintomatologia reportada aquando da primeira consulta de otorrinolaringologia, quando disponível nos registos, foi: obstrução nasal (44 doentes), hipósμία (18), rinorreia (18), pressão facial (7), roncopia (5) e sem queixas - achado incidental (apenas um doente). Os resultados encontram-se ilustrados no gráfico 1.

No estudo realizado verificou-se que 30.2% dos doentes apresentava asma, 20.4% apresentava intolerância à aspirina/AINEs e 12.9% apresentavam ambos – SFW, como se demonstra no gráfico 2.

Relativamente a terapêutica, no que se refere aos doentes em que foi possível obter registos da medicação efetuada em todo o período após o diagnóstico (45 doentes),

## GRÁFICO 2

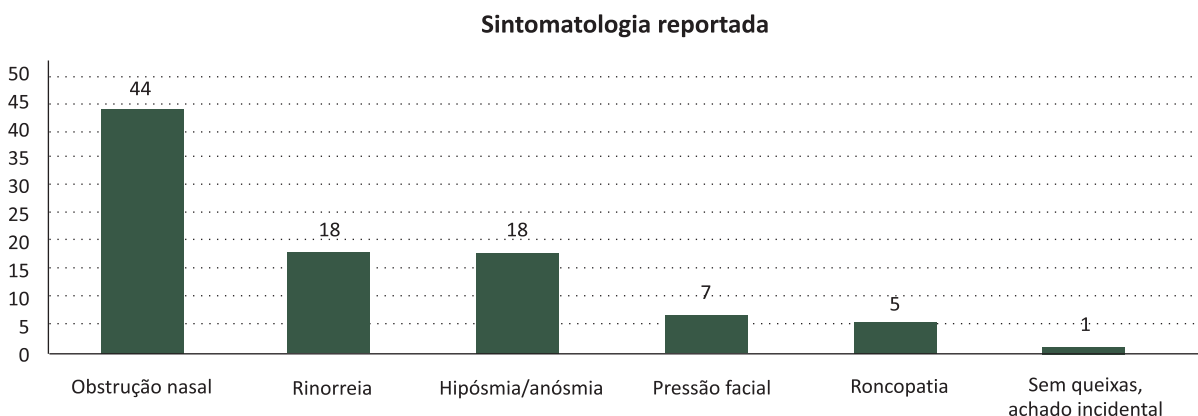
Incidência de asma e/ou intolerância a aspirina/AINEs na população estudada



todos os doentes realizaram corticoterapia tópica, e a maioria realizou também corticoterapia sistémica (43). Oito doentes realizaram pelo menos um curso de antibioterapia oral, onze doentes foram medicados com anti-histamínico e sete com antagonistas dos leucotrienos. Quatro dos doentes encontravam-se a realizar tratamento com medicamentos biológicos, por diagnóstico concomitante de asma grave (mepolizumab, omalizumab, benralizumab ou reslizumab) (gráfico 3).

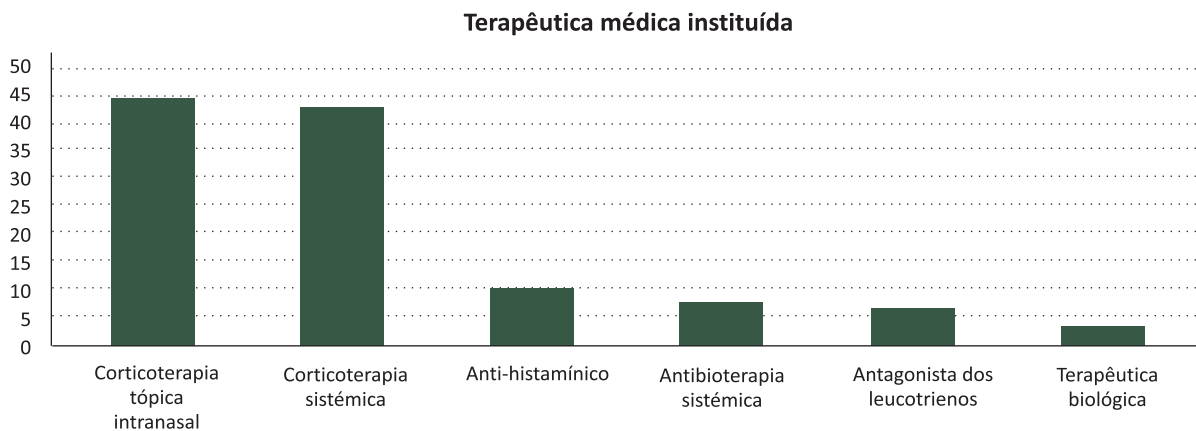
## GRÁFICO 1

Sintomatologia principal na população estudada, no grupo com esta informação clínica



**GRÁFICO 3**

Terapêutica médica instituída na amostra estudada (no grupo com registo disponível)



Por falência da terapêutica médica, a maioria dos doentes (97,8%) foi submetido a cirurgia endoscópica nasossinusal (CENS). O tipo de intervenção realizada foi selecionado de acordo com a extensão da polipose nasal e as particularidades anatómicas do doente, tendo sido realizada polipectomia a frio/ com microdebrider e uma combinação das seguintes: infundibulectomia/ antrostomia maxilar, etmoidectomia anterior, etmoidectomia posterior, esfenoidotomia, permeabilização do seio frontal. Quando considerado pertinente perante as alterações anatómicas foi realizada septoplastia e/ou tratamento cirúrgico dirigido aos

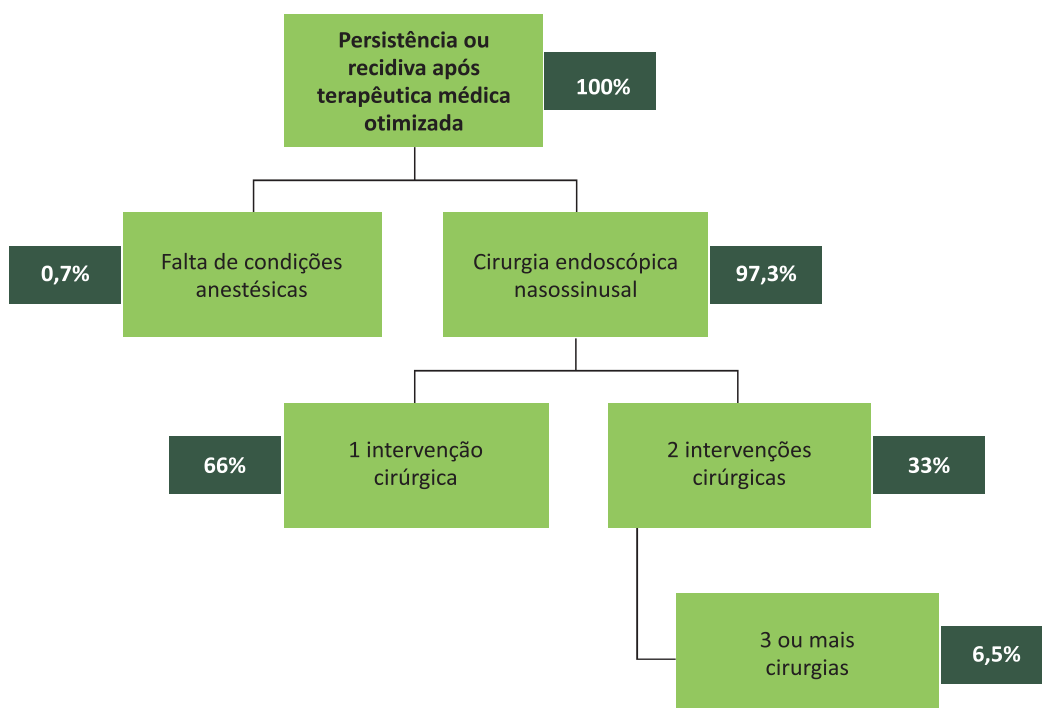
cornetos inferiores.

Dos doentes com indicação cirúrgica, dois doentes não foram intervencionados por falta de condições anestésicas. Os restantes doentes foram submetidos a CENS, 33% foi submetido a cirurgia de revisão, e 6,5% foram submetidos a três ou mais intervenções cirúrgicas, conforme ilustrado no gráfico 4.

Dentro do grupo dos doentes com síndrome de Fernand Vidal, a recidiva ocorreu em 76,9% (gráfico 5). Três doentes apresentavam diagnóstico de síndrome de Churg Strauss e um doente de fibrose quística.

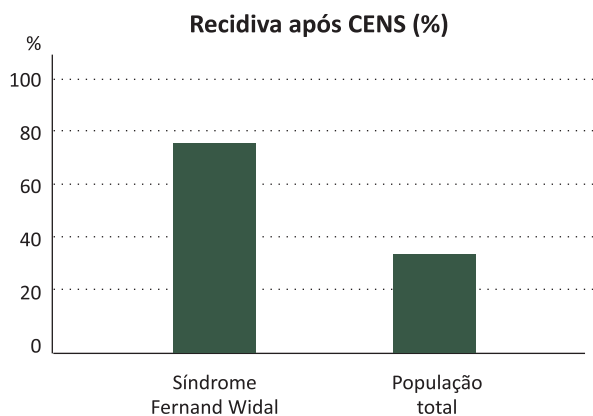
**GRÁFICO 4**

Intervenções cirúrgicas na população estudada



## GRÁFICO 5

Recidiva da RSCcPN na população total e no grupo SFW



## DISCUSSÃO

### 1. Análise da amostra

A maioria dos 92 doentes avaliados eram do género masculino (68,8%), o que está de acordo com o descrito na literatura<sup>1</sup>. A idade de início dos sintomas não foi objetivada, uma vez que datava muitas vezes antes do início dos registos digitais, e estava por isso inacessível. Foi selecionado o intervalo temporal de início em 2015 e término em 2018, a coincidir com o acesso de registos completos digitalizados, quer de consulta, quer de intervenções cirúrgicas. Contudo, muitos doentes tinham tido já acompanhamento prévio antes de 2015, e por isso os registos prévios por vezes encontravam-se indisponíveis.

### 2. Fisiopatologia da RSCcPN

A RSCcPN é uma patologia inflamatória crónica com perfil de inflamação predominante Th2. Estas células produzem citocinas específicas (como IL-3, -4, -5, 9 e 13, bem como GM-CSF) que promovem o aumento dos níveis de IgE específica e das reações de hipersensibilidade mediadas pela IgE<sup>2</sup>.

A RSCcPN é uma patologia heterogénea. O seu endótipo é variável, sendo que histologicamente pode haver predomínio de eosinófilos ou neutrófilos, e existe evidência de que estas diferenças têm influência em vários aspetos da doença, incluindo na resposta ao tratamento.

RSCcPN e intolerância a aspirina/AINEs e asma  
Síndrome de Fernad Vidal, Tríade de Samter, Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina

Doentes com RSCcPN, intolerância a aspirina/AINEs e asma apresentam a chamada tríade de Samter/ SFW/ DREA. Apresentam uma alteração metabólica ao nível do metabolismo do ácido araquidónico, que se presume estar associada ao aumento dos níveis dos leucotrienos, designada por doença respiratória exacerbada pela aspirina<sup>3</sup>

Caracteristicamente têm um fenótipo eosinofílico crónico que se associa a patologia nasossinusal mais extensa em exame de imagem e a maior recorrência após cirurgia.<sup>3</sup> Dentro do grupo de doentes com SFW a taxa de recidiva após a primeira intervenção cirúrgica foi de 76.9%, muito superior ao verificado na população total, o que corresponde ao descrito para esta patologia. Os doentes com SFW, por terem maior risco de recorrência e doença mais extensa associada a um fenótipo sobretudo Th2, podem beneficiar de terapêutica medicamentosa dirigida a este eixo (ver secção biológicos).

## 3. Opções terapêuticas na RSCcPN

### 3.1. Terapêutica medicamentos

Nesta secção discutem-se as terapêuticas instituídas na amostra em estudo, acompanhadas por um resumo das indicações terapêuticas para a RSCcPN de acordo com o *European Position Paper (EPOS) 2020*<sup>4</sup>

#### Corticoterapia

A corticoterapia nasal (tópica) é um tratamento de primeira linha na RSC eficaz nos sintomas nasais e qualidade de vida, com maior eficácia na presença de polipose nasal. Para a RSCcPN, o uso de corticoterapia reduz a dimensão dos pólipos nasais e no período após a cirurgia diminui a recorrência da polipose.

O uso de corticoterapia tópica nasal tem sido avaliado largamente tendo em conta as preocupações da exposição sistémica a corticoterapia e eventual absorção sistémica. A evidência atual não demonstra alterações no cortisol sérico ou urinário, não revela evidência de insuficiência adrenal, aumento da pressão intraocular ou incidência de catarata. Associam-se, contudo, a maior incidência de epistaxis e de úlceras nasais septais, pelo que é fundamental a explicação da utilização dos aplicadores, que devem libertar o produto para a face lateral da fossa nasal. Assim, corticoterapia tópica é um tratamento de primeira linha na RSC eficaz nos sintomas nasais e qualidade de vida.

Relativamente a corticoterapia sistémica, cursos curtos (7-21 dias) estão associados a diminuição da redução da dimensão dos pólipos e melhoria dos sintomas nasais (com ou sem associação de corticoterapia tópica).

Na população estudada o uso de corticoterapia tópica e/ou sistémica foi transversal à população estudada (ver gráfico 3).

#### Corticoterapia em implante/stent sinusal

A libertação de corticoide com implantes/stents intranasais é progressiva, limitando a sua ação sistémica. O mesmo não se verifica com o uso de tamponamento nasal embebido em corticoide (exemplo: triamcinolona) que pode causar supressão adrenal por absorção sistémica rápida.

O uso de implantes/sents de corticoterapia no período pós-operatório associa-se a redução significativa da necessidade de cirurgia de revisão e redução da

dimensão do volume polipoide, com benefício pequeno, mas significativo na obstrução nasal. São reabsorvíveis e devem ser aplicados no óstio do seio frontal/etmóide. Relativamente à segurança, nenhum estudo demonstrou efeitos oculares.

Não há experiência do uso deste modo de administração no hospital onde o estudo foi realizado, admitindo-se, porém, o seu potencial uso no futuro.

### Antibioterapia

Não é claro o benefício do uso de antibioterapia num curto período em adultos com RSC em períodos de exacerbação nem do uso de antibioterapia a longo prazo (nomeadamente macrólidos, tendo em conta o seu potencial risco cardiovascular). O uso de antibioterapia tópica nasal também não demonstra benefício clínico relevante.

A antibioterapia oral (cursos curtos) foi utilizada aquando das exacerbações da RSCcPN na amostra estudada (gráfico 3). O uso de macrólidos em terapêutica de longa duração não foi reportado na população estudada.

### Anti-histamínicos

Evidência insuficiente para recomendação do seu uso rotineiro na RSCcPN.

Neste estudo verificou-se o seu uso para tratamento concomitante de sintomas compatíveis com rinite alérgica.

### Anti-leucotrienos

Os antagonistas dos leucotrienos (particularmente o montelucaste) são úteis em contexto de RSCcPN com SFW, uma vez que nestes doentes se verificava aumento dos níveis de leucotrienos (ver seção correspondente).

### Lavagens nasais com solução salina

Demonstraram eficácia na RSC, com elevado perfil de segurança. Recomendados rotineiramente na população estudada.

### Terapêutica biológica na RSCcPN

A recente aprovação do dupilumab (anti IL-4 $\alpha$ ) pela FDA nos EUA para o tratamento da RSCcPN veio despertar interesse em terapêuticas com alvo específico na cascata inflamatória Th2. O omalizumab (anti-IgE), e anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab); anti-IL-5R $\alpha$  (benralizumab) têm sido usados em doentes com RSCcPN e asma grave concomitante.

De acordo com o EPOS 2020<sup>4</sup>, a elegibilidade para terapêutica com biológicos deve cumprir pelo menos três dos seguintes critérios:

- Evidência de inflamação de tipo 2 (eosinofilia tecidual  $\geq 10$  ou eosinofilia sérica  $\geq 250$  ou IgE sérico total  $\geq 100$ );
- Corticoterapia sistémica (>2 cursos/ano) ou contra-indicação a corticoterapia sistémica ou uso de corticoterapia em baixa dose > 3 meses;
- Compromisso significativo da qualidade de vida (SNOT-

22  $\geq$  40);

- Hipósmia significativa (anósmia, score dependente do teste);
- Asma (que necessita de uso regular de corticoide inalado).

Os critérios EUFOREA<sup>5</sup>, publicados anteriormente ao EPOS 2020, são um pouco mais restritivos, e recomendam 4 dos critérios acima ou CENS prévia com 3 dos critérios. Na amostra estudada, a terapêutica biológica tinha sido instituída em três doentes, com asma grave. O pequeno número de doentes não permite inferir conclusões acerca da eficácia do seu uso na RSCcPN, mas estes doentes referiram melhoria nos seus sintomas nasais.

A expansão das suas indicações, contudo, abre uma potencial porta a doentes cujo tratamento sistematicamente falha. Importa mencionar que estas terapêuticas têm custos elevados e não é isenta de efeitos secundários, pelo que a seleção criteriosa dos doentes é fundamental.

### 3.2. Tratamento cirúrgico

A falência do tratamento médico com necessidade de CENS verificou-se na totalidade da amostra (ver gráfico 4). Estes achados podem ser interpretados no contexto do estudo ter sido realizado num serviço de Otorrinolaringologia, e as referências pelos cuidados de saúde primários serem realizadas apenas aquando da falência da terapêutica médica.

Falência de tratamento médico é indicação para tratamento cirúrgico, na ausência de contra-indicações. A extensão da abordagem cirúrgica depende da extensão da doença avaliada por endoscopia; das alterações imagiológicas analisadas com recurso a sistemas de classificação como o *score* de Lund-Mackay para facilitação de interpretação de registos, bem como do fato de se tratar de uma cirurgia inicial ou de revisão.

A abordagem escolhida deve ser personalizada e ter em conta a extensão da doença, a preferência do doente e os resultados esperados. É de fulcral importância discutir as expectativas e os potenciais resultados da cirurgia, bem como potenciais complicações.

Importa explicar ao doente que é muito improvável que haja uma verdadeira cura da RSCcPN após a cirurgia, embora se deva esperar melhoria significativa dos sintomas, com diminuição da morbidade associada e necessidade de terapêutica medica subjacente e eventualmente até de cirurgia de revisão. Não é expectável que seja atingida uma «saúde nasal» equiparável à da população sem RSC e isso tem de ser explicado e compreendido pelo doente.

O sucesso cirúrgico é avaliado subjetivamente por melhoria reportada dos sintomas, podendo também ser feita avaliação através de *scores*, como o SNOT-22, pré e pós-operatoriamente ou através de avaliação endoscópica.



### Recorrência da e necessidade de cirurgia de revisão

A taxa de recidiva da RSCcPN na literatura ronda os 22-38% aos 12 meses e 40% aos 18 meses<sup>6,7</sup>. No estudo realizado verificou-se necessidade de cirurgia de revisão em 33% dos casos (o que é consistente com a literatura descrita), sendo que 6,5% foram submetidos a três ou mais intervenções cirúrgicas.

As causas de necessidade de cirurgia de revisão são multifactoriais. A falência/inadequação da técnica com resseção incompleta é um dos fatores causativos para recorrência da patologia, tal como a cirurgia nasossinusal para RSCcPN prévia

Fatores endógenos do doente podem também contribuir para a resistência da doença ao tratamento, conforme teorizado pelo grupo Australiano de PJ Wormald<sup>8</sup>. Descrevem-se então duas teorias:

- Teoria do grau da inflamação: teoriza que a taxa de recidiva depende primariamente do grau de inflamação característico do doente em causa.

- Teoria da doença irreversível: que resulta de inflamação crónica conduzindo a *remodeling* que levariam a uma patologia de muito mais difícil tratamento. Esta situação poderia ser prevenida pelo uso de corticoterapia tópica. Também a coexistência de asma e intolerância à aspirina/asma (SFW) estão associados a maior recorrência. O gráfico 6 evidencia a desproporcional taxa de recidiva nos doentes com SFW (77%).

Os fatores de risco modificáveis para prevenção de recorrência devem ser identificados, tais como o tabagismo e exposição a poeiras, e a sua evicção está recomendada.

### 3.3. Abordagem personalizada na RSCcPN

Evidência crescente sugere a avaliação histológica do tecido polipoide para avaliação do grau e tipo de inflamação presente (predominância de que tipo celular). O grau de inflamação correlaciona-se com a taxa de recidiva da RSCcPN em alguns estudos. A título ilustrativo, uma meta-análise<sup>9</sup> demonstrou eficácia da terapêutica a longo prazo com macrólidos estava associada a infiltrado sobretudo neutrofílico no tecido polipoide, em doentes cuja terapêutica com corticoterapia não era eficaz.

Esta avaliação histológica detalhada não é realizada por rotina no hospital onde o estudo foi realizado, apesar de amostras serem enviadas para anatomia patológica com frequência. A implementação desta análise rotineiramente poderá ser uma arma importante na RSCcPN, sendo que estes poderão ser dados importantes no prognóstico e no planeamento da abordagem subsequente dos doentes.

### CONCLUSÃO

Como evidenciado ao longo do artigo, o tratamento da RSCcPN é limitado e frequentemente não curativo. Isto é mais evidente em certos subgrupos da população, onde se verifica elevada taxa de intervenção e re-intervenção cirúrgica com morbilidade muito significativa. A

identificação destes subgrupos e a exploração das suas características particulares tendo em vista novos alvos terapêuticos (nomeadamente a terapêutica biológica) é uma mais valia para estes doentes e deve ser contemplada nos objetivos futuros da prática otorrinolaringológica.

### Conflito de Interesses

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

### Confidencialidade dos dados

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

### Proteção de pessoas e animais

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

### 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.

### Lista de abreviaturas

AINES: Anti-inflamatórios Não Esteroides  
CENS: Cirurgia Endoscópica Nasossinusal  
DREA: Doença Respiratória Exacerbada pela Aspirina  
FDA: Food and Drugs Administration  
HFF: Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca  
RSCcPN: Rinossinusite Crónica com Polipose Nasal  
SFW: Síndrome de Fernand Widal

### Referências bibliográficas

- 1 - Stevens WW, Schleimer RP, Kern RC. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract.* Jul-Aug 2016;4(4):565-72. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.012.
- 2 - Bachert C, Zang N, Gevaert P. Rhinosinusitis and Nasal Polyps. in: *Middleton's Allergy: Principles and Practice* 9th ed. Elsevier; 2020. p 659-672.
- 3 - Murr A. Approach to the Patient with Nose, Sinus, and Ear Disorders. In: *Goldman-Cecil Medicine* 26th ed. Elsevier; 2019. P 2548-2556
- 4 - Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW. et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology.* 2020 Feb 20;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- 5 - Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875. Epub 2019 Jul 15
- 6 - DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L. et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2017 Mar;127(3):550-555. doi: 10.1002/lary.26391.
- 7 - Bassiouni A, Wormald PJ. Role of frontal sinus surgery in nasal polyp recurrence. *Laryngoscope.* 2013 Jan;123(1):36-41. doi: 10.1002/lary.23610.
- 8 - Bassiouni A, Naidoo Y, Wormald PJ. When FESS Fails: The Inflammatory Load Hypothesis in Refractory Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012 Feb;122(2):460-6. doi: 10.1002/lary.22461.
- 9 - Shen S, Lou H, Wang C, Zhang L. Macrolide antibiotics in the treatment of chronic rhinosinusitis: evidence from a meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2018 Oct;10(10):5913-5923. doi: 10.21037/jtd.2018.10.41.