

N-ERD no Hospital Pedro Hispano: Revisão casuística e estado da arte

N-ERD in Hospital Pedro Hispano: A single center experience and state-of-the-art

Catarina Rato • Ana Isabel Gonçalves • Gustavo Lopes • Delfim Duarte • Sara Cruz

RESUMO

Introdução: Muitas questões relacionadas com a história natural da doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteróides (AINES), conhecida pela abreviatura N-ERD (NSAIDs-exacerbated respiratory disease) permanecem por responder.

Objetivos: Conhecer e compreender a evolução natural da N-ERD.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo, realizado entre 2014 e 2019, dos casos de N-ERD seguidos num Serviço de ORL.

Resultados: Foram selecionados 21 doentes. A idade média do início dos sintomas foi de 36,67 anos. Das 3 entidades que compõem a N-ERD, a asma foi o diagnóstico inicial na maioria (52,4%) dos doentes. O intervalo médio entre o diagnóstico de doença das vias aéreas e o reconhecimento de hipersensibilidade aos AINES foi de 3,95 anos. Encontram-se medicados com montelucaste 9 doentes e com agentes biológicos um doente.

Conclusões: É urgente desenvolver estratégias para identificar os doentes com N-ERD. Conhecer a história natural da doença é o primeiro passo para tornar o diagnóstico mais célere.

Palavras-chave: Rinossinusite crónica; Pólipos nasais; Asma; Alergia a aspirina

ABSTRACT

Introduction: Many questions related to the natural history of NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drugs)-exacerbated respiratory disease (N-ERD) remains unanswered.

Objectives: To know and to understand the timeline and course of N-ERD.

Material and Methods: Retrospective study, performed between 2014 and 2019, of N-ERD cases followed in one ENT department.

Results: Twenty-one patients were selected. The mean age at onset of symptoms was 36.67 years. Of the 3 entities that make up the N-ERD, asthma was the initial diagnosis in the majority (52.4%) of patients. The average interval between the diagnosis of airway disease and the recognition of hypersensitivity to NSAIDs was 3.95 years. Nine patients are medicated with montelukast and one patient with biological agents.

Conclusions: There is an urgent need to develop strategies to identify patients with N-ERD. Understanding the natural history of the disease is the first step in making the diagnosis more clear-sighted.

Keywords: Chronic rhinosinusitis; Nasal polyps; Asthma; Aspirin hypersensitivity

INTRODUÇÃO

A rinossinusite crónica (RSC), definida pela inflamação do nariz e seios perinasais, é um problema de saúde pública que afeta 5-12% da população¹.

Tradicionalmente é classificada, tendo em conta o fenótipo, em RSC com polipose e sem polipose. No entanto, os mais recentes trabalhos científicos sugerem que esta divisão é redutora¹. A classificação, de acordo com a presença ou ausência de pólipos nasais, não tem em conta todos os mecanismos fisiopatológicos celulares e moleculares subjacentes que são cada vez mais importantes na relação com as comorbilidades (p.ex. asma) e na resposta aos diferentes tratamentos (p.ex. corticosteroides, cirurgia e agentes biológicos)¹. De acordo com o *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) 2020 foi proposta uma divisão da RSC primária consoante o endotipo, em resposta inflamatória do tipo 2 ou não tipo 2¹. O maior desafio será, porém, encontrar biomarcadores

Catarina Rato

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Ana Isabel Gonçalves

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Gustavo Lopes

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Delfim Duarte

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Sara Cruz

Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Correspondência

Catarina Rato

Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.

Rua Dr. Eduardo Torres, 4464-513 Matosinhos, Portugal

Telefone: 22 939 1314 | Fax: 22 939 1275

E-mail: catarina.rato@hotmail.com

Artigo recebido a 14 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 25 de Junho de 2020.

que permitam definir a presença de inflamação tipo 2¹. Na sua ausência, até ao momento, é a combinação do fenótipo, a resposta ao tratamento e a possibilidade de alguns marcadores, como a quantificação de eosinófilos ou IgE no sangue ou tecidos, que permitem estimar o endotipo¹. O fenótipo assume assim um lugar diferente, mas não perde a sua importância, continuando a ser fundamental para um correto diagnóstico¹. Merece particular destaque a doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteróides (AINES), conhecida pela abreviatura N-ERD (*NSAIDs-exacerbated respiratory disease*) e antigamente denominada de Tríade de Samter. Este fenótipo de RSC ocorre nos doentes com asma e RSC com polipose cujos sintomas são exacerbados pela administração de qualquer AINE, especialmente a aspirina (AAS)^{1,2}. O seu diagnóstico é um verdadeiro desafio². Na perspetiva do Alergologista, é um tipo específico de hipersensibilidade aos AINES, para o Pneumologista representa um fenótipo de asma difícil de tratar e para o Otorrinolaringologista uma RSC com polipose recorrente e refratária ao tratamento cirúrgico². Esta tendência para a individualização das entidades que constituem a síndrome, associada à ausência de respostas científicas a questões relacionadas com a evolução natural da doença e tratamento, contribuem para que a N-ERD permaneça subdiagnosticada e insuficientemente tratada^{2,3,4}. Este trabalho, a partir da análise da experiência de um único centro, tem como objetivos promover uma melhor compreensão da evolução natural da doença e avaliar a prática clínica atual no seguimento destes doentes. Os resultados são analisados com o objetivo de definir no futuro estratégias de diagnóstico, seguimento e tratamento.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo e descritivo de uma série de casos com diagnóstico de N-ERD seguidos em consulta de Otorrinolaringologia (ORL) no Hospital Pedro Hispano. Inicialmente foi feita uma pesquisa dos doentes com diagnóstico “ICD9 4710-pólipos nasais” submetidos a intervenção cirúrgica entre janeiro de 2014 e dezembro de 2019. Analisou-se individualmente o processo clínico hospitalar e o registo da plataforma de dados de saúde de todos estes doentes para identificar aqueles com diagnósticos concomitantes de asma e alergia a AAS/AINE.

Utilizaram-se os critérios da EPOS (2012) para o diagnóstico de RSC com polipose. Os diagnósticos de asma e alergia a AAS/AINES só foram considerados se devidamente fundamentados no processo clínico.

Foram excluídos doentes com outras doenças pulmonares ou imunodeficiências.

Para cada doente foram analisadas as seguintes variáveis: sexo; idade no início dos sintomas; diagnóstico inicial; sequência de aparecimento da síndrome; intervalo entre o diagnóstico de doença das vias aéreas

e o reconhecimento da hipersensibilidade à AAS/AINE; realização de cirurgia nasal antes do diagnóstico de N-ERD; número total de cirurgias nasais realizadas; intervalo de tempo entre as cirurgias; medicação com modificadores de leucotrienos; medicação com agente biológico; realização de dessensibilização a AAS; seguimento hospitalar nas consultas de Especialidade de ORL, Imunoalergologia e Pneumologia.

Os dados obtidos foram introduzidos e processados pelo software *SPSS Statistics*® 22.0.

RESULTADOS

A revisão dos processos clínicos resultou na inclusão de 21 doentes, com predomínio do sexo feminino 15 (71%). A idade média do início dos sintomas foi de 36,67 anos (mínimo 17 anos e máximo 46 anos) (tabela 1).

A asma foi o diagnóstico inicial na maioria (52,4%)

TABELA 1

Dados demográficos

	Valor
Amostra, n	21
Sexo feminino, n (%)	15 (71%)
Idade (anos) no início dos sintomas, média ± DP	36,67 ± 6,57

DP= Desvio padrão

dos doentes (tabela 2). A sequência mais comum de diagnóstico da N-ERD (47,6%) foi asma, seguida de polipose nasal e sensibilidade aos AINES (tabela 2).

Excluindo o único doente em que o diagnóstico inicial foi hipersensibilidade aos AINES, o intervalo médio entre o diagnóstico de doença das vias aéreas (asma ou polipose nasal) e o reconhecimento de hipersensibilidade aos AINES foi de 3,95 ± 2,36 anos. Foram submetidos a, pelo menos, uma cirurgia nasal antes do diagnóstico de hipersensibilidade aos AINES 10 (47,6%) doentes.

Analisando o total de cirurgias, 10 (47,6%) doentes foram submetidos a uma cirurgia, 9 (42,9%) a duas e 2 (9,5%) a três. A média de anos entre as cirurgias foi de 6,18 ± 2,4 anos. Encontravam-se medicados com modificadores de leucotrienos (montelucaste) 9 (42,9%) doentes e com agentes biológicos (mepolizumab) apenas um doente. Nenhum doente realizou dessensibilização à aspirina.

Foram estudadas possíveis associações entre a sequência de aparecimento da síndrome e algumas variáveis (idade, número total de cirurgias realizadas e medicação com modificadores de leucotrienos). No entanto, não se identificaram diferenças significativas entre os grupos (dados não mostrados).

Analisando o seguimento hospitalar nas consultas de Especialidade observou-se que 10 doentes (47,6%) eram seguidos em consultas de ORL e Imunoalergologia; 8 (38%) apenas em consulta de ORL; 2 (9,5%) em consultas de ORL, Imunoalergologia e Pneumologia e um em consultas de ORL e Pneumologia (figura 1).

TABELA 2

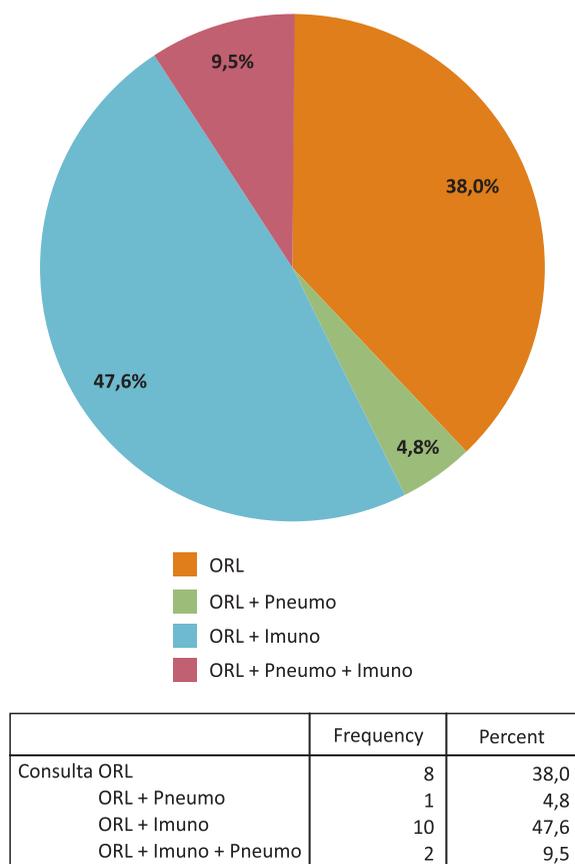
Evolução dos sintomas

	Valor
Primeira entidade diagnosticada, n (%)	
Asma	11 (52,4)
RSC com polipose	9 (42,9)
Hipersensibilidade a AAS/AINE	1 (4,8)
Sequência de aparecimento da síndrome, n (%)	
Asma, Polipose nasal, Hipersensibilidade AINES	10 (47,6)
Asma, Hipersensibilidade AINES, Polipose nasal	1 (4,8)
Polipose nasal, Asma, Hipersensibilidade AINES	5 (23,8)
Polipose nasal, Hipersensibilidade AINES, Asma	4 (19,0)
Hipersensibilidade AINES, Asma, Polipose	1 (4,8)

RSC – rinosinusite crónica; AAS – aspirina; AINES – anti-inflamatórios não esteróides

FIGURA 1

Seguimento em consulta de Especialidade no Hospital Pedro Hispano

**DISCUSSÃO**

A RSC com polipose ocorre frequentemente associada a outras doenças como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crónica, a hipogamaglobulinemia ou a N-ERD^{1,5}.

A N-ERD afeta 0,3-0,9% da população, mas a sua prevalência atinge os 10-20% nos doentes asmáticos e

os 30-40% nos doentes com asma e RSC com polipose^{6,7}. Esta entidade não é por isso um diagnóstico raro na prática clínica do Otorrinolaringologista.

Neste trabalho encontramos um predomínio do sexo feminino com uma idade média de início dos sintomas de 36,67 anos, concordante com o que está descrito na literatura⁵.

A linha temporal e progressão da história natural da N-ERD não está ainda bem definida⁴. As três entidades que a constituem tendem a instalar-se sequencialmente por um período de anos o que dificulta a sua identificação e consequentemente o tratamento dirigido^{8,9}.

Habitualmente, no início, os doentes apresentam sintomas de RSC, à medida que estes vão agravando desenvolvem asma, e mais tarde surge a hipersensibilidade aos AINES^{8,9}. No entanto, algumas revisões apontam a asma como a primeira entidade a ser identificada⁴. Na nossa série, com a exceção de um único caso, a patologia das vias aéreas foi diagnosticada antes da hipersensibilidade aos AINES e a asma foi a primeira entidade detectada em 52,4% dos casos. Apesar dos sintomas de rinite serem queixas iniciais comuns, os doentes não são geralmente avaliados numa fase inicial da doença e a RSC com polipose é muitas vezes documentada já na presença de uma opacificação total dos seios perinasais e com o diagnóstico de asma estabelecido^{2,4}.

Nesta revisão o intervalo entre o diagnóstico de doença das vias aéreas (asma ou polipose nasal) e o reconhecimento de hipersensibilidade aos AINES foi aproximadamente de 4 anos. Antes disso, chegaram mesmo a ser submetidos a cirurgia nasal 47,6% dos doentes. Alguns estudos sugerem que este intervalo de tempo é o principal responsável pelo atraso no diagnóstico^{3,4,5} e por isso as indicações e técnicas para a realização de testes de hipersensibilidade aos AINES têm sido intensamente debatidas.

A Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) publicou em 2019 as recomendações para o

diagnóstico da N-ERD que se baseiam na história clínica de pelo menos uma reação documentada à AAS/AINES, estando reservados os testes de provocação para os doentes cuja história não é coerente². O documento EPOS de 2020 propõe um algoritmo semelhante¹. Ambos têm como ponto de partida a história sugestiva de hipersensibilidade aos AINES mas não definem a necessidade de um teste objetivo nos doentes com RSC com polipose e asma, mas ainda sem história suspeita de alergia^{1,2}. Contudo, esta última situação pode corresponder a um grande número de casos já que os doentes com asma são desde cedo globalmente desaconselhados a tomar anti-inflamatórios¹ e a hipersensibilidade aos AINES é, na maioria das vezes, a última entidade a surgir^{4,8,9}. Miller e colaboradores selecionaram doentes com diagnóstico de RSC com polipose refratária ao tratamento e realizaram testes de provocação à AAS. Dos 131 doentes testados, 114 foram positivos³. Nabavi *et al* realizaram um trabalho semelhante, e dos 80 doentes avaliados, apenas 14 tinham história conhecida de hipersensibilidade à AAS, mas 39 foram positivos⁵.

Os exames de provocação podem ser realizados por via oral, brônquica ou nasal^{1,3}. Os testes de provocação nasal têm ganho cada vez mais popularidade com bons resultados em termos de segurança, sensibilidade e especificidade¹.

Os custos implicados no tratamento da RSC são significativamente maiores nos doentes com polipose recorrente e aqui os portadores da N-ERD ocupam um lugar importante¹⁰. Efetivamente, da nossa análise 52,5% dos doentes foram submetidos a duas ou mais cirurgias nasais com uma média de 6 anos entre as cirurgias. Estes resultados, concordantes com a literatura médica, justificam-se porque a RSC nos doentes com N-ERD é normalmente mais grave e recorrente¹.

A fisiopatologia da N-ERD inclui alterações no metabolismo dos eicosanóides com sobreexpressão de cisteinil-leucotrienos (CisLT) e expressão reduzida de prostanglandinas, o que faz com que estes doentes respondam aos modificadores de leucotrienos². Na nossa amostra estavam medicados com montelucaste 57,1% dos doentes. A dessensibilização a AAS, não realizada no nosso centro, é um tratamento pouco dispendioso com eficácia comprovada no controlo da RSC com polipose apresentada pelos doentes com N-ERD². No entanto, é pouco eficaz no controlo da asma, entidade concomitante, e apresenta uma incidência de reações adversas, principalmente gastrointestinais, entre os 0% e os 34%². Os novos fármacos biológicos, dirigidos à resposta inflamatória do tipo 2, podem conferir um benefício substancial no tratamento dos doentes com N-ERD^{1,2}. Na nossa série, apenas um doente se encontrava medicado com mepolizumab (anti IL-5) prescrito pelo Pneumologista para o tratamento da asma. Estão publicados dois estudos que concluem que este anticorpo monoclonal é também eficaz no controlo

da polipose nasal^{11,12}. O dupilumab (anti IL-4R α), único anticorpo monoclonal aprovado até ao momento para o tratamento da RSC com polipose¹, parece ter resultados semelhantes, com benefício no controlo de ambas as entidades¹³.

Seria desafiante perceber, em estudos futuros, se o tratamento destes doentes não poderia ser otimizado. Apesar deste trabalho não ter como objetivo avaliar a eficácia das opções terapêuticas, ao espelhar a prática clínica atual do nosso centro, reúne evidência suficiente da necessidade de uma colaboração multidisciplinar no desenho do melhor plano terapêutico.

O tamanho reduzido da amostra é uma das principais limitações deste trabalho o que possivelmente justifica a ausência de associações entre as variáveis estudadas. A qualidade dos registos clínicos, com informação muitas vezes insuficiente, contribuiu para este facto. Por opção metodológica analisaram-se apenas os casos seguidos em consulta de ORL. Neste centro, a codificação do diagnóstico apenas é realizada quando os doentes são inscritos para intervenção cirúrgica o que limitou a nossa série a doentes já operados pelo menos uma vez. Dos doentes incluídos 38% apenas eram seguidos em consulta de ORL. Um estudo realizado em 190 pacientes portadores de N-ERD revelou que os sintomas de RSC eram considerados os fatores com maior impacto negativo na qualidade de vida¹⁴. Este pode ser um dos motivos pelo qual muitos doentes procuram sobretudo a observação pela especialidade de ORL.

CONCLUSÃO

Os doentes com N-ERD apresentam uma RSC grave e difícil de tratar. Por um lado, é certo o risco de recorrência após cirurgia nasal e a necessidade de várias cirurgias ao longo dos anos. Por outro, os avanços no tratamento médico, com recurso aos agentes biológicos ou dessensibilização à aspirina, podem mudar os paradigmas atuais de tratamento.

Da nossa experiência concluímos que é urgente identificar e diferenciar estes doentes dos restantes com RSC com polipose. Conhecer a história natural desta síndrome é o primeiro passo para tornar o diagnóstico mais célere e assim desenvolver estratégias de tratamento atempado e multidisciplinar.

Conflito de Interesses

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

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.

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.

Referências bibliográficas

- 1 - Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl S29):1-464
- 2- Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)-a EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28-39
- 3 - Miller B, Mirakian R, Gane S, Larco J et al. Nasal lysine aspirin challenge in the diagnosis of aspirin - exacerbated respiratory disease: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):874-80
- 4- Roland LT, Wang H, Mehta CC, Cahill KN et al. Longitudinal progression of aspirin-exacerbated respiratory disease: analysis of a national insurance claims database. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(12):1420-1423
- 5 - Nabavi M, Esmaeilzadeh H, Arshi S, Bemanian MH et al. Aspirin hypersensitivity in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyposis: frequency and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(3):239-43
- 6 – Lee Ru, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immuno Res*. 2011;3:3-10
- 7 - Bavbek S, Dursun B, Dursun E, et al. The prevalence of aspirin hypersensitivity in patients with nasal polyposis and contributing factors. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25:411–415
- 8 - Fahrenheit JM. Natural history and clinical features of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2003; 24:113.
- 9- Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J*. 2000; 16:432.
- 10- Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2009;118:185-9
- 11- Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-995.
- 12- Bachert C, Sousa AR, Lund VJ, Scadding GK, et al. Reduced need for surgery in severe nasal polyposis with mepolizumab: Randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1024-1031.
- 13- Laidlaw TM, Mullol J, Fan C, et al. Dupilumab improves nasal polyp burden and asthma control in patients with CRSwNP and AERD. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7:2462.
- 14- Ta V, White AA. Survey-Defined Patient Experiences with Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3:711.