

Uso de analgésicos e antiinflamatórios em pacientes portadores de polipose nasossinusal eosinofílica tolerantes e intolerantes à aspirina

Use of analgesics and anti-inflammatory drugs in patients with eosinophilic nasal polyposis tolerant and intolerant to aspirin

Helena M. G. Becker¹, Evaldo Nascimento²,
Roberto E. S. Guimarães³, Celso G. Becker¹,
Paulo F. T. B. Crosara³, Wanessa D. de Oliveira⁴

Palavras-chave: pólipo nasal, analgésicos, antiinflamatórios.
Key words: nasal polyposis, analgesic, anti-inflammatory.

Resumo / Summary

Com a introdução da aspirina como medicamento foram descritos diversos relatos de reações adversas. A associação de intolerância aspirínica (IA), polipose nasal (PNS) e asma foi inicialmente observada por Widals et al. (1922)¹, e posteriormente Samter & Beers (1967)². Esta intolerância se manifesta principalmente por obstrução nasal e/ou broncoespasmo, decorrente da inibição da ciclooxigenase-1 (COX-1) e conseqüente aumento de leucotrienos (LT). A intolerância também ocorre após a ingestão de outros antiinflamatórios não-esteróides (AINE), analgésicos, acetaminofen, corantes e aditivos alimentares e álcool. **Objetivo:** Analisar o risco do uso de analgésicos e antiinflamatórios em pacientes tolerantes e intolerantes à aspirina. **Forma de Estudo:** Estudo de coorte transversal. **Material e Método:** Selecionou-se 45 pacientes não alérgicos, sendo 15 pacientes portadores de polipose nasossinusal eosinofílica tolerantes a aspirina (grupo TA), 15 pacientes portadores de polipose nasossinusal eosinofílica associada a IA, manifestada por broncoespasmo (grupo IA), e 15 pacientes sem polipose nasossinusal, que apresentavam desvio de septo nasal (grupo controle). A pesquisa de reações aos analgésicos (aspirina, dipirona e acetaminofen), a outros AINE, ao álcool, aos corantes e aditivos alimentares bem como de alguma outra droga ou químico, foi realizada através de interrogatório. Para se confirmar a ausência de IA no grupo TA e controle realizou-se teste de provocação oral a aspirina. **Resultados:** Broncoespasmo foi a principal reação à aspirina nos pacientes portadores de polipose nasossinusal eosinofílica e esta manifestação ocorreu também com uso de acetaminofen (20%), álcool (27%), antiinflamatório não-esteróides (47%) e dipirona (47%). **Conclusão:** Nos pacientes portadores de polipose nasossinusal intolerantes à aspirina o diagnóstico de intolerância a outras drogas é importante. É também destacada a intolerância a dipirona e ao álcool, respectivamente, em quase metade e um terço destes pacientes.

Following aspirin introduction as medicine, several reports were described concerning adverse reactions after its ingestion. Widal et al. (1922)¹ were the first investigators to associate Aspirin intolerance (AI) with asthma and nasal polyps (NP) followed by Samter & Beers (1967)². Such intolerance was manifested mainly by nasal obstruction and/or bronchospasm related to the cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibition and consequent overproduction of leukotrienes. This might also be triggered by the administration of other non-steroid anti-inflammatory drugs, acetaminophen, food dyes and additives and alcohol. **Aim:** To analyze the risks of the analgesics and anti-inflammatory drugs use in patients with eosinophilic nasal polyposis tolerant and intolerant to aspirin. **Study Design:** Transversal cohort study. **Material and Method:** 45 patients were selected # 15 suffering from eosinophilic nasosinus polyposis, tolerant to aspirin (group TA); other 15 with eosinophilic nasosinus polyposis associated with aspirin intolerance (group AI), and 15 patients without nasosinus polyposis with septal deviation (control group). The presence of reaction to aspirin, dipyrone, acetaminophen, other non-steroids anti-inflammatory drugs, food dyes and additives, other drugs or chemical substances was detected by inquiry. To exclude aspirin intolerance in TA and control groups, oral provocation test with aspirin was carried out. **Results:** Bronchospasm was the main aspirin reaction in patients suffering from eosinophilic nasosinus polyposis and which also showed with ingestion of acetaminophen (20%), alcohol (27%), non-steroids anti-inflammatory drugs (60%) and dipyrone (47%). **Conclusion:** In patients with eosinophilic nasosinus polyposis associated with aspirin intolerance it is important to do the diagnosis of intolerance to other drugs. The use of dipyrone and alcohol is worth attention, once its intolerance was observed in half and one third of the patients, respectively.

¹ Professor(a) Adjunto(a) do Departamento de Otorrinolaringologia, Oftalmologia e Fonoaudiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

² Professor Adjunto do Departamento de Parasitologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

³ Médico Otorrinolaringologista, Doutorando em Oftalmologia pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais.

⁴ Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Residente de Otorrinolaringologia, Minas Gerais, Brasil.

Instituição à qual o trabalho está vinculado: Faculdade de Medicina - UFMG
Endereço para Correspondência: Helena M. Gonçalves Becker - Av. Pasteur 88, 4º andar Belo Horizonte MG 30170-2900
Tel (0xx31) 3222-2891 - E-mail: hbecker@medicina.ufmg.br

Trabalho apresentado no 36º Congresso Brasileiro de Otorrinolaringologia (SBORL) em Florianópolis/SC, no período de 19 a 23 de novembro de 2002.
Artigo recebido em 17 de janeiro de 2003. Artigo aceito em 24 de março de 2003.

INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do ácido acetil salicílico em 1897, vários relatos de reações adversas após ingestão de aspirina foram observadas. Essas reações manifestavam-se por urticária e/ou angioedema ou por broncoespasmo, que podiam evoluir para óbito. Em 1922, Widal et al.¹ foram os primeiros a associar a IA (intolerância aspirínica) com asma e PNS (polipose nasossinusal) e Samter & Beers² observaram que a aspirina poderia causar ataques fatais nos pacientes portadores de PNS não-atópicos. A partir desta época, a tríade clínica # asma, PNS e IA # foi descrita, na literatura mundial, como Síndrome de Fernand Widal, Tríade Aspirínica ou Doença de Samter.

A intolerância aspirínica (IA) ocorre também após ingestão de outros antiinflamatórios não-esteróides, inibidores de COX-1, corantes e aditivos alimentares e álcool. A IA e a outros antiinflamatórios não-esteróides (AINE) associada a PNS não é mediada por IgE, (ou seja, não é uma reação alérgica verdadeira, uma vez que decorre da inibição da ciclooxigenase) e manifesta-se três a quatro vezes mais freqüentemente por broncoespasmo do que por urticária/angioedema, oposto do encontrado na população em geral^{2,3}.

A fisiopatologia da intolerância aspirínica^{3,4} sugere que a hipersensibilidade à aspirina estava relacionada à inibição da biossíntese de prostaglandina. Normalmente, durante a biossíntese de prostaglandinas, o ácido araquidônico da

membrana celular lipídica é direcionado através da ciclooxigenase (COX) para formar prostaciclina, prostaglandinas (PG) e tromboxano (TX) ou através da lipooxigenase (LOX) para formar ácidos hidroxiciclopentadienóicos (HETE) e, finalmente, para formar leucotrienos (LT) C₄ e D₄, os dois componentes da substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A). Os corticosteróides inibem a liberação de ácido araquidônico da membrana fosfolipídica, diminuindo os produtos tanto da LOX quanto da COX. Em pessoas sensíveis, a aspirina e os AINE apresentariam uma ação farmacológica inibitória sobre a atividade da prostaglandina sintetase inibindo as COX-1 e as ciclooxigenase-2 (COX-2) em todas as células, resultando em interrupção da síntese da PGE₂ e seus efeitos moduladores nas células inflamatórias e na superprodução de cisteinil leucotrienos (Cis-LT) pelo direcionamento para a via da LOX (Figura 1). Os leucotrienos são substâncias broncoconstritoras e quimiotáxicas, portanto inflamatórias. Os pólipos nasais nestes pacientes apresentam uma grande infiltração de eosinófilos, principal célula provedora de LT. Crescentes evidências indicam que os AINE inibidores altamente seletivos de COX-2 são bem tolerados por esses pacientes, revelando que é a inibição da COX-1 que desencadeia o broncoespasmo em pacientes susceptíveis.

As reações adversas a analgésicos podem ser divididas em dois grupos: reação alérgica verdadeira e reação pseudoalérgica⁵. Na reação alérgica verdadeira, a reação anafilática

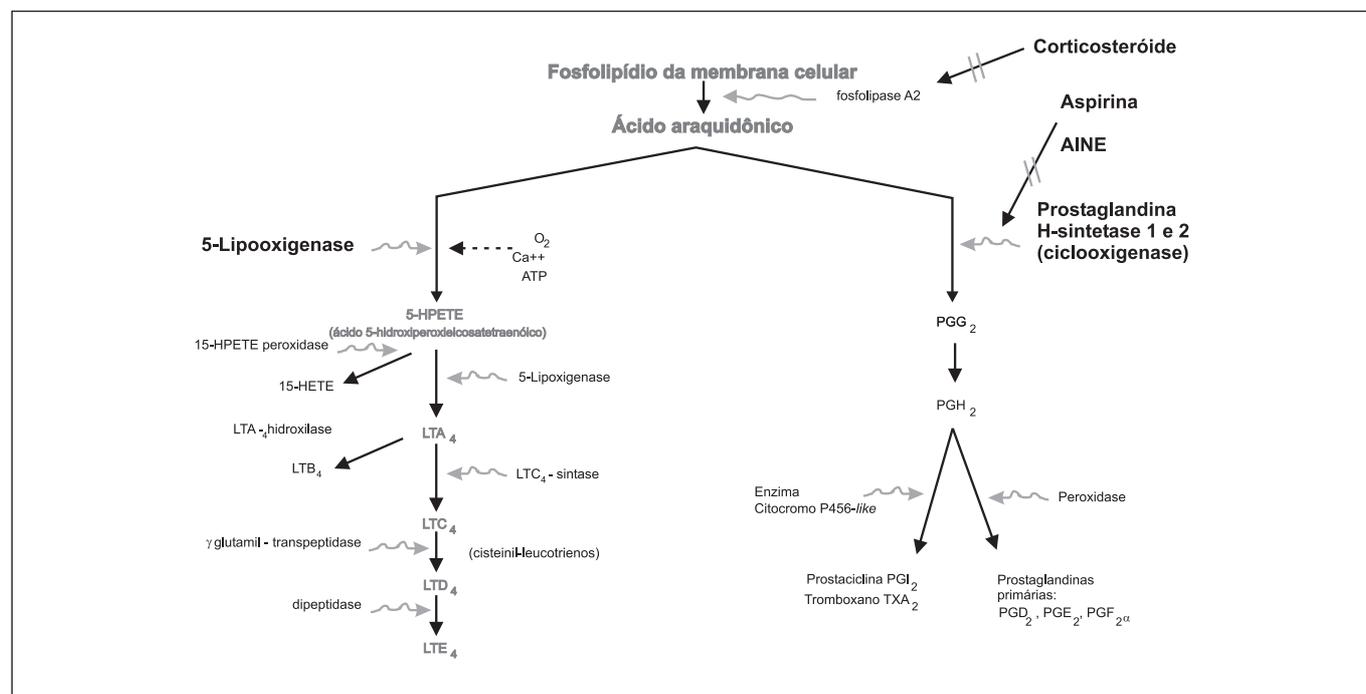


Figura 1. Biossíntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos a partir do ácido araquidônico (Moneret-Vautrin, 2000)

é a manifestação mais freqüente. Outras manifestações incluem angioedema, urticária e *rash* maculopapular. Ataques de asma ocorrem em apenas 8% neste grupo. A reação alérgica verdadeira ocorre provavelmente por um mecanismo imunológico. Ao contrário, pacientes com reações pseudo-alérgicas, geralmente, apresentam ataques de asma, provavelmente através da inibição da COX. Reconhecem-se, pois, duas formas clínicas de IA: a forma respiratória que se manifesta por broncoespasmo e/ou obstrução nasal e a forma cutânea, com urticária ou edema de Quincke.

A IA e a outros AINE pode ser detectada através de anamnese ou através de teste de provocação oral⁶.

Mais da metade dos pacientes (58%) com a tríade aspirínica apresentam intolerância a outra droga, especialmente AINE⁷. Com o aparecimento de antiinflamatórios mais seletivos de COX-2, a análise do espectro inibitório dos antiinflamatórios sugeria que a inibição da COX-1 era responsável pela broncoconstrição nos pacientes sensíveis. Assim, mesmo baixas doses de aspirina, indometacina e piroxicam precipitariam o ataque de asma em pacientes com IA por serem muito mais potentes inibidoras da COX-1 que da COX-2. As drogas inibidoras preferencialmente da COX-2, nimesulida e meloxicam seriam mais bem toleradas. Os inibidores seletivos de COX-2, celecoxib e rofecoxib não produziram reação cruzada, podendo ser usados nos pacientes com PNS e IA^{8,9}. (Tabela 1)

A intolerância ao acetaminofen é rara, pois inibe pouco a COX-1 e a COX-2. Corantes e aditivos alimentares e álcool também podem ocasionar broncoespasmo nestes pacientes^{3,8,10,11}.

A dipirona foi relatada como precipitante de ataques de asma em pacientes portadores de intolerância à aspirina e aos AINE, provavelmente por inibição da COX, embora esta incidência e estimativa de risco sejam desconhecidas^{5,12}.

Intolerância a xilocaína, codeína, antibióticos contendo metabisulfito como agente conservador manifestada por sintomatologia respiratória foi observada em 42% dos pacientes que apresentavam IA e PNS^{3,13}.

O objetivo deste estudo é analisar o risco do uso de aspirina e outros analgésicos e antiinflamatórios em pacientes

portadores de polipose nasossinusal tolerantes e intolerantes a aspirina.

MATERIAL E MÉTODO

Realizou-se um estudo transversal no período de novembro de 1997 a março de 2000, no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital das Clínicas da UFMG, selecionando-se adultos não alérgicos divididos em grupos de 15 pacientes:

- Grupo 1-IA (intolerantes a aspirina), composto por portadores de PNS eosinofílica e história clínica de IA manifestada por broncoespasmo, sendo 6 do sexo masculino, com idade variando de 19 a 58 anos.
- Grupo 2-TA (tolerantes a aspirina), composto por portadores de PNS eosinofílica e ausência de IA, sendo 7 do sexo masculino, com idade variando de 27 a 69 anos.
- Grupo controle, composto por pacientes sem PNS, sem eosinofilia da mucosa nasal e ausência de IA, portadores de desvio do septo nasal de etiologia traumática, sendo 13 do sexo masculino, com idade variando de 17 a 69 anos.

A presença de alergia nasal foi excluída por história clínica e teste cutâneo. A presença de PNS foi confirmada por endoscopia nasossinusal. A eosinofilia do pólipso nasal (>30%) foi observada após coloração por hematoxilina-eosina.

A todos os pacientes desta investigação foi indagada a presença de reações aos analgésicos (aspirina, dipirona e acetaminofen), aos AINE, ao álcool, aos corantes alimentares bem como de alguma outra droga ou químico. A intolerância aspirínica, manifestada por broncoespasmo, foi diagnosticada por história clínica nos pacientes do grupo 1-IA, assim como as demais intolerâncias aos outros analgésicos e antiinflamatórios nos grupos 1-IA e 2-TA. O teste de provocação oral à aspirina foi realizado nos pacientes com história pregressa negativa de IA (grupos 2-TA e controle)

Tabela 1. Espectro de inibição dos antiinflamatórios

| EFEITO | DROGAS |
|--|---|
| Inibição predominante de COX-1 e COX-2 | Piroxicam, Indometacina, Diclofenaco, Naproxeno, Ibuprofeno, Cetoprofeno, Flubiprofeno, Ácido Mefenâmico, Ácido flufenâmico, Ácido clofenâmico, Ácido tiopropênico, Fenilbutazona, Oxifenobutazona, Sulindaco, Tolmetina, Ketorolaco, Etodolaco, Diflunisal |
| Pequena inibição de COX-1 e COX-2 | Acetaminofen |
| Inibição relativa da COX-2 | Nimesulida, Meloxicam |
| Inibição seletiva de COX-2 | Celecoxib, Rofecoxib |

para se confirmar a ausência de IA. Utilizando-se um espirômetro KOKO-TREK® da Pulmonary Data Service Instrumentation, Inc., USA, realizou-se uma espirometria basal. Após ingestão de 100 mg de aspirina foram realizadas espirometrias seriadas com ½, na 1ª, 2ª e 3ª hora. Considerou-se positiva a redução do volume expiratório forçado em um segundo igual ou superior a 20%.

Antes de submeter os pacientes ao teste cutâneo e às biópsias nasais para a histopatologia, observou-se a não utilização de corticóide tópico ou sistêmico e anti-histamínicos por pelo menos 30 dias.

RESULTADOS

Após ingestão de aspirina, todos os 15 pacientes do grupo 1-IA (100%) apresentavam reação de broncoespasmo, sendo que dois (13%) mostravam concomitantemente obstrução nasal e outros dois (13%), coriza, e nenhum dos pacientes relatava a presença de angioedema ou urticária.

A IA associada à PNS eosinofílica manifestou-se principalmente por broncoespasmo e esta manifestação relacionou-se também em ordem decrescente de ocorrência, com a ingestão de AINE nove pacientes (60%), dipirona em sete pacientes (47%), álcool em seis pacientes (27%), e acetaminofem em três pacientes (20%). Um paciente apresentou broncoespasmo com injeção endovenosa de hidrocortisona. Nenhum dos pacientes relatou a presença de reações após a ingestão de alimentos.

No grupo 2-TA, um paciente relatou apresentar reação urticariforme por dipirona, outro por cefalosporina e um terceiro apresentava reação broncoespástica por álcool e alergia a látex. No grupo controle, apenas um paciente referia reação urticariforme por dipirona.

DISCUSSÃO

A PNS apresenta uma associação positiva com reação broncoespástica e/ou com obstrução nasal e negativa com a manifestação urticariforme da IA¹⁴. Na presente investigação foram observados resultados similares aos encontrados na literatura mundial, de acordo com os quais os pacientes portadores de PNS e asma manifestaram a IA por broncoespasmo e em 26% dos casos associou-se com obstrução nasal e coriza. Nenhum dos pacientes apresentou manifestação cutânea de IA, ou seja, urticária e angioedema. Poder-se-ia questionar que o broncoespasmo após ingestão de aspirina nestes pacientes era um critério de inclusão e não poderia ser avaliado. Entretanto, nenhum paciente com PNS e IA que procurou o nosso serviço durante o período deste estudo foi excluído por apresentar outro tipo de reação que não o broncoespasmo.

A extensão da intolerância aos antiinflamatórios não esteróides (AINE) foi demonstrada por Szczeplik et al.(1975)⁴. Nesta avaliação, foi observado que nove pacien-

tes (60%) portadores da IA manifestavam broncoespasmo após a ingestão de AINE e dentre estes um paciente apresentava concomitantemente urticária e outro, angioedema. É interessante observar que as manifestações de angioedema e urticária não foram observadas após ingestão de aspirina. O diclofenaco foi responsável por oito casos e o tenoxicam, por um caso. Um dos pacientes com reação ao diclofenaco teve também reação ao ácido mefenâmico. Embora já se tenha evidências de que as drogas inibidoras preferencialmente da COX-2, nimesulida e meloxicam seriam mais bem toleradas e que os inibidores seletivos de COX-2, celecoxib e rofecoxib não produziram reação cruzada, podendo ser usados nos pacientes com PNS e IA^{8,9}, neste estudo, nenhum paciente relatou já ter feito uso destas drogas.

O acetaminofen foi considerado como um bom substituto da aspirina em pacientes com IA, pois a intolerância por ele foi observada em apenas 4 a 18% desses pacientes⁹. No presente estudo, também se observou que 20% dos pacientes do grupo IA tinham intolerância ao acetaminofen manifestada sempre por broncoespasmo.

A intolerância à dipirona, manifestada por urticária e/ou angioedema e até mesmo por reação anafilática, é decorrente de reação mediada por IgE. A intolerância à dipirona em pacientes com IA é citada apenas por Szczeklik (1986)⁵ e Levy (2000)¹¹, ao relatarem que ela podia provocar broncoespasmo nesses pacientes, provavelmente também pela inibição da COX, embora desconhecemos a sua incidência. Surpreendentemente, detectou-se no presente estudo que 47% dos pacientes do grupo IA apresentavam também intolerância à dipirona e sempre manifestada por broncoespasmo. Nos grupos TA e Controle, a intolerância à dipirona foi observada em um paciente (7%) de cada grupo, manifestada por urticária.

Intolerância ao álcool foi observada em 14% a 20% dos pacientes com IA^{3,13}. Neste estudo, 40% dos pacientes portadores de IA evidenciaram também intolerância ao álcool, manifestada por broncoespasmo em 27%, por urticária em 6,5% e por angioedema em 6,5% dos casos. Pode-se questionar se o aumento da frequência de intolerância ao álcool, detectado nesta investigação em relação à descrita na literatura, seja decorrente da interrogação sistemática desta intolerância e não apenas ao relato espontâneo pelo paciente. No grupo TA, apenas um paciente relatou a presença de broncoespasmo após ingestão de álcool.

Durante a internação hospitalar, um paciente do grupo IA manifestou broncoespasmo imediatamente após uma injeção de succinato de hidrocortisona. Acredita-se que esta intolerância trata-se de uma reação mediada por IgE à molécula de succinato e não uma reação à hidrocortisona⁵.

A intolerância à tartrazina é geralmente encontrada apenas nos pacientes com IA, sendo detectada em 4 a 50% dos casos³. No entanto, outros autores^{9,13} observaram

que a intolerância à tartrazina era extremamente rara entre os pacientes portadores de asma induzida por aspirina e ocorria, provavelmente, por reação mediada por IgE. Intolerância aos aditivos (benzoato de sódio e metabisulfito) foi detectada em 18,5 a 23% dos pacientes com IA através de teste de provocação oral¹³. Nesta casuística, não se observou intolerância à tartrazina, nem a outros aditivos alimentares.

CONCLUSÃO

Esses resultados mostram a importância do diagnóstico de intolerância a outras drogas em pacientes portadores de polipose nasossinusal intolerantes a aspirina, uma vez que a manifestação por broncoespasmo presente na intolerância aspirínica relacionou-se também, em ordem decrescente de ocorrência, com a ingestão de antiinflamatórios não-esteróides, dipirona, álcool e acetaminofem.

Os pacientes portadores de polipose nasossinusal e/ou asma brônquica grave devem ser orientados a não utilizarem aspirina e outros antiinflamatórios não-esteróides, inibidores de COX-1.

O uso de dipirona e álcool merece atenção já que se observou intolerância a essas drogas em quase metade e um terço dos pacientes respectivamente. Salienta-se que tais intolerâncias não são muito destacadas na literatura mundial, merecendo observação em futuras pesquisas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Widal F, Abrami P, Lermoyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presses Med* 1922; 18: 189-93.
2. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of intolerance to aspirin. *J Allergy* 1967 Nov; 40(5): 281-93.
3. Schapowal AG, Simon HU, Schmitz-Schumann M. Phenomenology, pathogenesis, diagnosis and treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaringol Belg* 1995; 49(3): 235-50.
4. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandins biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *BMJ* 1975; 1:67-9.
5. Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs* 1986; 32(4):148-63.
6. Braun JJ, Haas F, Conraux C. Polyposis of the nasal sinuses; epidemiology and clinical aspects of 350 cases, treatment and results with a follow-up over 5 years on 93 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1992; 109(4):189-99.
7. Schiavino D, Nucera E, Milani A, Ninno MD, Buonomo A, Sun J, Patriarca JS. The aspirin disease. *Thorax* 2000; 55 Oct. (Supl 2): 66-9.
8. Szczeklik A, Nizankowska E, Mastalerz L, Szabo Z. Analgesics and asthma. *Am J Ther* 2002; 9(3):233-43.
9. Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001 Feb; 1(1): 27-33.
10. Kowalski ML. Rhinosinusitis and nasal polyposis in aspirin sensitive and aspirin tolerant patients: are they different? *Thorax* 2000; 55 Oct (Supl 2): 84-6. Supplement 2.
11. Levy S, Volans G. The use of analgesics in patients with asthma. *Drug Saf* 2001; 24(11): 829-41.
12. Levy M. Hypersensitivity to pyrazolones. *Thorax* 2000 Oct(suppl2); 55: 72-4.
13. Moneret-Vautrin DA, Wayoff M, Bonne C. Mechanisms of aspirin intolerance. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1985; 102(2):357-63.
14. Probst L, Stoney P, Jeney E, Hawke M. Nasal polyps, bronchial asthma and aspirin sensitivity. *J Otolaryngol* 1992; 21(1) Feb: 60-5.