

**DOENÇA RESPIRATÓRIA EXACERBADA POR ASPIRINA (DREA) –
FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E RELEVÂNCIA DA
DESSENSIBILIZAÇÃO AO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO (AAS)**

***ASPIRIN EXACERBED RESPIRATORY DISEASE (AERD) –
PATHOPHYSIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT AND RELEVANCE OF
DESENSITIZATION TO ACETYLSALICYLIC ACID (ASA)***

BEATRIZ DE SOUZA CORREIA¹; MATHEUS ALVES RESENDE SOUZA²; YARA
ALVES DE CASTRO³; ANDREZA DA SILVA FIGUEREDO⁴

RESUMO

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) é uma tétrede caracterizada por polipose nasal, rinosinusite crônica, asma brônquica e hipersensibilidade ao Ácido Acetilsalicílico (AAS). O objetivo desta revisão foi demonstrar aspectos importantes do problema como a fisiopatologia, diagnóstico, manejo e tratamento. Além disso, a relevância atual da dessensibilização ao AAS na DREA foi discutida diante do advento de novas terapias baseadas em agentes biológicos. As buscas iniciais sobre o tema aconteceram na plataforma PUBMED através da palavra-chave “Triade de Samter”, com o filtro de intervalo de publicações entre 2011 e 2021. A *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)* foi utilizada na consulta quando da ausência da publicação de trabalhos em PUBMED. O diagnóstico da DREA pode ser um momento crítico, devido às dificuldades que os pacientes têm em descrever seus sintomas depois do uso de AAS, ou de qualquer membro da classe dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINES). As manifestações ocorrem em graus distintos a depender do indivíduo, o que exige um olhar clínico apurado e amparo em protocolos de diagnóstico precisos, como o existente no caso da provocação com aspirina/AINES. Diagnosticado o problema, o manejo com uso de corticoides, antagonistas de receptores de leucotrieno, inibidores da síntese de leucotrieno, agentes biológicos (omalizumabe, mepolizumabe, dupilumabe) e a cirurgia de polipectomia naso-sinusal são úteis para a atenuação dos sintomas e melhora na qualidade de vida. A dessensibilização ao AAS parece ser algo que pode ajudar na mudança de curso da doença, embora nem todos os pacientes se beneficiem dessa abordagem pelo excesso de reações adversas.

Palavras-Chave: Provocação com aspirina. Polipose nasal e aspirina. Asma por aspirina.

ABSTRACT

Aspirin Exacerbated Respiratory Disease (AERD) is a tetrad characterized by nasal polyposis, chronic rhinosinusitis, bronchial asthma and hypersensitivity to Acetyl Salicylic Acid (ASA). This review aims to describe important aspects of the problem, such as pathophysiology, diagnosis, management and treatment of AERD. In addition, the current importance of aspirin desensitization in DREA was discussed, given the advent of new biological therapies. The initial searches on the topic took place on

¹ Graduanda do Curso de Farmácia – Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: biasouza_12@outlook.com

² Graduando do Curso de Farmácia – Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: matheusalvesrs20@gmail.com

³ Graduanda do Curso de Farmácia – Faculdade Unida de Campinas – FacUnicamps. E-mail: yara.ac14@outlook.com

⁴ Docente da FacUnicamps no Curso de Farmácia. Email: andreza.figueredo@facunicamps.edu.br

the PUBMED platform using the keyword “Samter triad”, with the publication interval filter marked between 2011 and 2021. The Scientific Electronic Library Online (SciELO) was used in the consultation when there was no publication of works in PUBMED. Diagnosis of ASD can be a critical moment due to the difficulties patients have in describing their symptoms after using aspirin or any member of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) class. Manifestations occur in different degrees, depending on the individual, which requires an accurate clinical look and support in precise diagnostic protocols, such as that which exists in the case of provocation with aspirin/NSAIDs. Once the problem is diagnosed, the management with the use of corticosteroids, leukotriene receptor antagonists, leukotriene synthesis inhibitors, biological agents (omalizumab, mepolizumab, dupilumab) and nasal polypectomy are useful to ease symptoms and improve quality of life. ASA desensitization seems to be something that can help change the course of the disease, although not all patients benefit from this approach due to the excess of adverse reactions.

Keywords: Aspirin Challenge. Nasal polyps and aspirin. Asthmatic reaction to aspirin ingestion.

1. INTRODUÇÃO

A Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) foi descrita pela primeira vez por Widal e colaboradores (1922), e em seguida por Samter e Beers (1968). Trata-se de uma condição que costuma surgir a partir da terceira década de vida, sendo mais comum em mulheres. Apresenta-se, inicialmente, como uma inflamação no trato respiratório superior, geralmente na forma de uma rinite, que evolui para um pansinusite e em seguida para uma polipose. A asma brônquica aparece meses ou anos após as primeiras manifestações da DREA, mas pode já estar presente. (LEE & STEVENSON, 2011; BERGES-GIMENO *et al.*, 2002; SPIES *et al.*, 2015; STEVENSON, 2009).

A tétrede (polipose nasal, rinossinusite crônica, asma brônquica e hipersensibilidade ao Ácido Acetil Salicílico [AAS]) se consolida quando esses sintomas são agravados pela ingestão de AAS ou por um outro representante da classe dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais (AINEs) inibidores da enzima ciclooxygenase 1 (COX-1). O mecanismo pelo qual esses medicamentos exacerbam os sintomas mencionados ainda não é muito claro, mas acredita-se que os pacientes possuam uma quantidade maior de leucotrienos pró-inflamatórios, devido a uma acentuada atividade da enzima 5-lipoxigenase, que metaboliza o ácido araquidônico nessas substâncias. Após a ingestão de aspirina (ou outro composto com reação cruzada) ocorre uma inibição da COX-1, isoenzima que transforma o ácido araquidônico em outros subprodutos, dentre eles a prostaglandina (PGE2) que tem função inibitória sobre a síntese de leucotrienos. Dessa forma, ocorre uma exacerbação dos

sintomas respiratórios (superiores e inferiores) devido a ação dos leucotrienos que atuam sobre a degranulação dos mastócitos (XU, SOWERBY, ROTENBERG, 2013).

O diagnóstico da síndrome geralmente tem como base o histórico clínico de ingestão de inibidores da COX-1 seguido de ataques de dispneia ou asma, presença de obstrução nasal com rinorreia aquosa, pansinusite comprovada em Tomografia Computadorizada e internação em Unidades de Terapia Intensiva por ataques de asma sem motivos aparentes. Contudo, a provocação com doses crescentes de AAS parece ser o padrão ouro no diagnóstico (KIM, CHO, 2018; BOCHENEK, ANKOWSKA, SZCZEKLIK, 2002).

A abordagem tradicional de tratamento farmacológico dessa síndrome se dá através do uso de corticosteroides intranasais, para tratar os pólipos, reduzindo seu tamanho. Há uma predileção em se introduzir essa última estratégia após duas ou três semanas do uso de corticosteroides sistêmicos, pois tal tática possibilita uma melhora na drenagem da secreção e líquido presente, o que facilita o acesso da medicação pela via intranasal. Também podem ser utilizados antagonistas dos receptores de leucotrieno. Agentes biológicos são uma nova opção disponível. A asma pode nem sempre estar presente, mas quando ocorre pode ser tratada com altas doses de corticoides inalatórios. A cirurgia tem papel importante no controle dos sintomas, apesar da alta recorrência do paciente ao centro cirúrgico. Ainda assim, Adelman e colaboradores (2016), mostraram que a remoção dos pólipos em pacientes com DREA possibilita uma melhora nos sintomas subjetivos e objetivos da asma (STEVENSON & SZCZEKLIK, 2006; MASTALERZ *et al.*, 1997; KENNEDY *et al.*, 2016; AMAR *et al.*, 2000 *apud* ADELMAN *et al.*, 2016).

Por fim, a dessensibilização ao ácido acetilsalicílico parece ser uma alternativa interessante aos tratamentos convencionais para DREA, pois pode alterar de maneira mais contundente o curso natural da doença. Apesar de paradoxal, a dessensibilização ao AAS tem funções que vão além de possibilitar que o paciente possa ingerir tal medicamento após a abordagem. Em uma revisão sistemática que reuniu onze estudos publicados entre 1996 e 2013, sete mostraram resultados satisfatórios com recomendação da dessensibilização, pois foi possível observar efeitos que impactavam positivamente na qualidade de vida dos pacientes. Entre estes, destacaram-se: redução na recorrência de cirurgias, melhora da asma, redução do uso de corticoides, melhora dos achados de imagens, com a redução do tamanho

dos pólipos ou não crescimento natural destes após extirpação cirúrgica, melhora nos sintomas autorrelatados e no sentido olfativo (KLIMEK & PFAAR, 2009; SPIES *et al.*, 2015; XU, SOWERBY, ROTENBERG, 2013).

Desse modo, este trabalho de revisão descreverá as características fisiopatológicas da DREA, manifestações clínicas, seu diagnóstico, abordagens de tratamento mais utilizadas e de sobremaneira as aplicações e benefícios que a dessensibilização ao AAS possa ter na mudança de curso da doença.

2. METODOLOGIA

As buscas iniciais se concentraram na plataforma PUBMED, durante os meses de setembro, outubro e novembro de 2021. Em português, o termo de pesquisa inicial foi “tríade de samter”, com o intervalo de publicação marcado entre 2011 e 2021. Apenas um trabalho em língua portuguesa foi encontrado. Ainda assim, 35 achados em língua inglesa com esse termo foram identificados, permitindo a seleção de 12 artigos citados no presente texto. A maior parte das citações desta revisão resulta de consultas às referências desses artigos, após avaliação de sua relevância. Novas buscas utilizando termos em língua inglesa foram realizadas na base de dados PubMed durante o decorrer do trabalho, sempre que havia necessidade de complementar alguma informação ou atualizá-la.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DOENÇA RESPIRATÓRIA EXACERBADA POR ASPIRINA: DESCOBERTA E FISIOPATOLOGIA

Widal e colaboradores (1920) estabeleceram uma relação entre intolerância à aspirina, asma e polipose nasal. Décadas mais tarde, Samter & Beers (1968) descreveram essa mesma associação e a nomearam como “Tríade de Samter”. Até então não se sabia muito sobre o mecanismo de ação da aspirina e de sua classe, a dos Anti-inflamatórios Não Esteroidais. Deste modo, entender a fisiopatologia da hoje

também chamada Doença Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) parecia ser algo ainda fora do alcance.

Foi somente na década 70 que Vane (1971) demonstrou como fármacos com semelhanças estruturais com a aspirina agiam através da inibição da síntese de prostaglandinas, um tipo de eicosanoide. Um pouco depois, Szczeklik e colaboradores (1975) propuseram que o bloqueio da produção dessas substâncias estava envolvido em crises agudas de asma decorridas da DREA.

O perfil de metabolismo do ácido araquidônico, precursor dos eicosanoides, continuou sendo estudado. Na década de 90, Christie e colaboradores (1991) identificaram um aumento da secreção urinária de um outro metabólito dessa classe, genericamente denominado leucotrieno, durante episódios agudos de asma. Sladek e colaboradores (1994) encontraram ainda a presença de eicosanoides diversos nos tecidos broncoalveolares durante broncoscopias.

Mostrar a presença desses mediadores tornou-se comum no estudo fisiopatológico. Bochenek e colaboradores (2003) demonstraram, em trabalho experimental, um aumento plasmático e de secreção urinária de metabólitos de um tipo de prostaglandina, a PGD_2 . Antes mesmo disso, em 1999, já se fazia uma correlação entre os episódios de broncoconstrição e níveis elevados de metabólitos de leucotrienos na DREA (DAFFERN *et al.*, 1999).

Vancheric e colaboradores (2004) observaram um potencial efeito anti-inflamatório da PGE_2 nos pulmões. Essa substância é um outro metabólito do ácido araquidônico, que também teve seus benefícios avaliados por Ying e colaboradores (2006). Neste caso, pacientes com rinossinusite estudados apresentaram redução na expressão de receptores para PGE_2 na mucosa nasal.

Entende-se que as perturbações na síntese de eicosanoides não são as únicas características fisiopatológicas dessa doença. O perfil de migração celular e da ação de citocinas inflamatórias também é muito relevante para o problema. Varga e colaboradores (1999), através de biopsia de tecidos nasais puderam encontrar citocinas secretadas por linfócitos auxiliares do tipo 2 (Th2), além da presença de infiltração por eosinófilos e mastócitos.

Deste modo, essas vias se correlacionam. A fonte primária de leucotrienos e PGD_2 na DREA são os mastócitos, seguida por neutrófilos e eosinófilos aderidos às plaquetas. É nítido que haja então certa coparticipação de tais mecanismos na fisiopatologia da doença (FISCHER *et al.*, 1994; LAIDLAW *et al.*, 2012).

A presença de citocinas inflamatórias indica a participação de certos tipos celulares. Interleucinas (IL-4, IL-5, IL6) estão aumentadas na DREA, reforçando a participação de TH₂ (SOUSA *et al.*, 1997; CARPAGNANO *et al.*, 2007).

Linfócitos do tipo TH₂ são responsáveis pela secreção de IL-4. Essa interleucina parece contribuir em uma série de mecanismos produtores e de respostas aos eicosanoides. IL-4 pode aumentar a expressão de enzimas produtoras de leucotrienos: 15 – Lipoxigenase (15-LOX); Leucotrieno C4 Sintase e Leucotrieno A4 Hidrolase. Ao mesmo tempo, atua em dois receptores para esse tipo de eicosanoide. Similarmente, a IL-4 é capaz de aumentar a síntese de PGD₂, pois atua em Prostaglandina D sintase. De modo inverso, possui papel de inibição sobre a síntese de prostaglandina E₂, agindo em Prostaglandina E₂ sintase. Isso contribui para um desequilíbrio entre os fatores moduladores de síntese e de resposta aos eicosanoides que, superexpressos, desencadeiam as manifestações clínicas (STEINKE *et al.*, 2012).

Os constituintes envolvidos na cascata do ácido araquidônico podem desempenhar maior papel em algumas regiões do que em outras. A expressão de Fosfolipase A2, enzima responsável pela desesterificação do ácido araquidônico, está sutilmente mais elevada nos pulmões. Agentes estressantes, como citocinas, são capazes de modificar os perfis de expressão e de resposta da Fosfolipase A2. Geralmente, atuam em um maior aporte de cálcio intracelular e da fosforilação da enzima, o que potencializa sua expressão e ativação (NARAYANANKUTTY *et al.*, 2013).

Shome e colaboradores (2007) perceberam que os níveis de interferon gama aumentaram consideravelmente após a dessensibilização com aspirina. Deste modo, inferiram que a expressão de TH₁ encontrava-se reduzida durante a DREA.

Mesmo que seja algo esperado quando se envolve os granulócitos, evidências iniciais mostraram que não há participação efetiva das imunoglobulinas do tipo E (IgE) na fisiopatologia. Contudo, outros estudos constataram polimorfismos em proteínas da porção FC de IgE de pacientes com DREA. Ao mesmo tempo em que também concluíram que a presença de atopia é um fator de risco para o desenvolvimento da doença (PALIKHE *et al.*, 2008; JOHNS, LAIDLAW, 2014).

3.2 TESTE DE PROVOCAÇÃO COM ASPIRINA OU CETOROLACO

O diagnóstico da DREA costuma acontecer com base apenas no histórico de crises agudas de asma, presença de pólipos (figura 1) e de manifestações típicas da doença. Contudo, o teste de provocação com aspirina por via oral tem caráter confirmatório e é considerado o padrão ouro no diagnóstico. Nos Estados Unidos é também comum o emprego de cetorolaco (trometamina) intranasal para a realização do teste de provocação. Foram observadas menores chances de broncoconstrição severa e reações tóxicas se comparado com o desafio com aspirina por via oral. Ainda assim, a precisão desse último teste se encontra por volta de 78%, e uma negativa nos resultados pode ainda requerer o teste de provocação com aspirina oral (NIZANKOWSKA-MOGILNICKA *et al.*, 2007; WHITE, BIGBY, STEVENSON, 2006; LEE *et al.*, 2010).

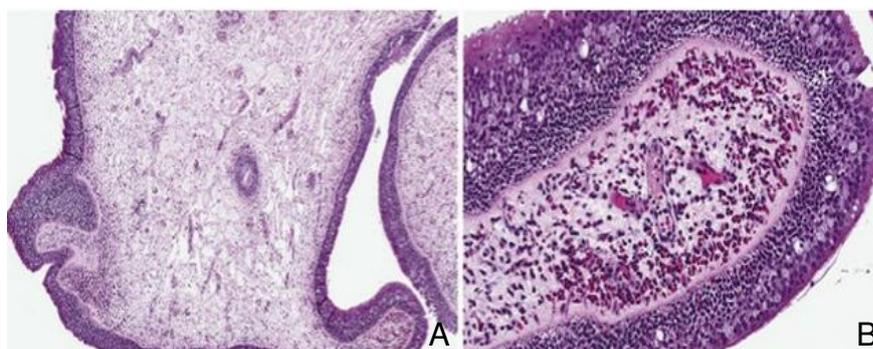


Figura 1: Exame fisiopatológico de um pólipio nasal típico. Em **A** (menor aumento) podem ser vistas as massas edematosas revestidas pelo epitélio. Em **B** (maior aumento) os infiltrados eosinofílicos. **Fonte:** Vinay, K et al (2016).

Independentemente do tipo de provocação escolhida, é importante que o procedimento seja realizado em ambiente hospitalar preparado com equipamentos de reanimação. É de suma importância que haja o envolvimento de profissionais treinados (NIZANKOWSKA-MOGILNICKA *et al.*, 2007).

É comum que o paciente asmático utilize antagonistas dos receptores de leucotrienos, como o montelucaste. Por isso, é importante que os testes de provocação sejam realizados sem a presença destes medicamentos que podem mascarar os sintomas. Inibidores da ECA e beta-bloqueadores não podem ser utilizados antes dos procedimentos, pois produzem o mesmo efeito de mascaramento dos sintomas (BERGES-GIMENO *et al.*, 2002; DAHLÉN *et al.*, 1993; KENNEDY, STONER, BORISH, 2016).

O quadro asmático deve estar bem controlado, com valores espirométricos adequados. Segundo Kennedy e colaboradores (2016) o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) deve ser maior do que 60% do valor previsto. Tal cuidado é relevante porque o teste de provocação pode ser um procedimento arriscado. Broncoespasmo severo é uma reação comum em alguns pacientes, principalmente quando se utiliza a aspirina, podendo ser grave.

O teste de provocação segue um cronograma. Quando se utiliza a aspirina, o esperado é que ele se inicie por volta das 08 horas da manhã e se encerre às 14 horas do dia seguinte, conforme pode ser visualizado na tabela 1:

Tabela 1 - Cronograma de teste de provocação com aspirina por via oral.

Cronograma de teste de provocação com aspirina (via oral)		
Hora	Dia 1 (dose/mg)	Dia 2 (dose/mg)
08h	20-40	100-160
11h	40-60	160-325
14h	60-100	325*

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Kennedy e colaboradores (2016).

A dose máxima utilizada em cada administração é de 325 mg. Se o paciente não apresentar nenhuma reação respiratória típica da DREA até esse momento, o problema é descartado (KENNEDY *et al.*, 2016).

Quando se opta pelo cetorolaco é necessário misturar uma preparação de 60 mg/2ml (intramuscular) com 2,75 ml de solução salina em um recipiente do tipo *spray*. Cada *spray* contém 1.26 mg da solução. A provocação utilizando cetorolaco não dispensa completamente o uso de aspirina por via oral, como pode ser visto na tabela 2:

Tabela 2 - Cronograma de provocação utilizando cetorolaco e aspirina por via oral.

Cronograma de provocação com cetorolaco e aspirina por via oral	
DIA 1	Dose (spray/mg)
08h	1 spray
08h30	2 sprays (1 em cada narina)
09h	4 sprays (2 em cada narina)
09h30	6 sprays (3 em cada narina)
10h30	60 mg de aspirina
12h	60 mg de aspirina
15h	Instruções de alta
DIA 2	
08h	150 mg de aspirina
11h	325 mg de aspirina
14h	Instruções de alta

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Kennedy e colaboradores (2016).

3.3 USO DE AINES POR PACIENTES COM DREA

Sabe-se que a aspirina e inibidores fortes de COX-1 são contraindicados para pacientes com DREA, apresentando entre eles reações cruzadas. Em um estudo realizado com 300 pacientes diagnosticados com a doença, Berges-Gimeno e colaboradores (2002) verificaram que a ingestão de aspirina desencadeou reações respiratórias em 80% destes. Ao mesmo tempo, houve reações em 41% dos pacientes que utilizaram ibuprofeno, 4% dos que utilizaram naproxeno e 1% no caso do cetorolaco (STEVENSON, SZCZEKLIK, 2006; STEVENSON, 2009).

Já o paracetamol, um inibidor fraco da COX-1, em baixa dose (<500mg) é bem tolerado por pacientes com DREA. Apesar disso, em doses mais altas (>1000mg) pode provocar reações asmáticas leves (28% - 34%). Tal percentual pode aumentar em 6% se a dose for maior que 1500mg. Os inibidores da COX-2, nimesulida e meloxicam administrados em baixas doses são bem tolerados, porém em altas concentrações podem provocar reações respiratórias. Os inibidores seletivos da COX-2, como celecoxibe e valdecoxibe, geralmente são bem tolerados quando administrados em doses terapêuticas e não reagem com aspirina e outros AINES.

Todavia, há relatos de sintomas de exacerbações após sua ingestão (SETTIPANE *et al.*, 1995; TEPETAM *et al.*, 2014; MARTÍN-GARCÍA *et al.*, 2002; BAVBEK *et al.*, 2004; GYLLFORS *et al.*, 2003).

3.4 AINES E O RISCO DA PRESCRIÇÃO PARA CRIANÇAS COM DREA

A Doença Respiratória Exacerbada Por Aspirina é mais recorrente em adultos. Acredita-se que essa condição não ocorra antes da terceira década de vida. Todavia, há estudos que confirmam que o problema também pode ocorrer em crianças, sendo subdiagnosticado uma vez que a prescrição da aspirina a longo prazo é raramente realizada fora da clínica de reumatologia (GORAYA, VIRDI, 2001; PALMER, 2005).

É certo que a prevalência da doença é mais alta em adultos com asma (7%), e mais ainda naqueles com asma severa (14%). Mesmo sendo raro que pacientes com menos de 18 anos apresentem o problema, Tuttle e colaboradores (2016) mostraram que 3.5% (8 de 227) dos pacientes diagnosticados com DREA em sua clínica apresentaram sintomas antes dos 18 anos.

É sabido que a intolerância à aspirina pode acontecer em pacientes pediátricos que estão fora do diagnóstico de DREA. Um estudo realizado pelo Departamento de Alergia Pediátrica e Otorrinolaringologia da *Gazi University School of Medicine*, Ankara, Turquia, entre janeiro de 2011 e novembro de 2013 mostrou manifestações asmáticas após a provocação com AAS em 10 adolescentes. Contudo, apenas dois deles apresentaram a tríade clássica da doença: asma, polipose nasal e intolerância à aspirina (KARAGOL *et al.*, 2015).

Conquanto haja baixa prevalência, é importante se ater à gravidade das complicações da DREA em crianças. Em um relato de caso, Ameratunga e colaboradores (2013) identificaram sintomas crônicos do trato respiratório superior e polipose nasal em uma criança de treze anos. Os pólipos foram identificados por Tomografia Computadorizada (TC). Não havendo uma explicação para os mesmos, o paciente foi submetido a um desafio graduado com aspirina. Após a ingestão de aspirina 80 mg, a criança começou a chiar, com ausência de atopias e comprometimento cardiovascular. Houve a necessidade então de intubação, e a radiografia de tórax revelou hiperinsuflação sem anormalidade focal. A ventilação melhorou rapidamente nos 90 minutos seguintes e o paciente foi extubado 4 horas após a apresentação do problema. Após recuperação completa, foi prescrito um antagonista do receptor de

leucotrieno (montelucaste) e aconselhamento sobre uma dieta com baixo teor de salicilato. Foi indicada ainda uma dessensibilização com AAS no futuro.

Anestesiastas e pediatras comumente prescrevem AINES no pós-operatório de cirurgias otorrinolaringológicas. Constatam-se, então, os riscos envolvidos na prescrição de AINES para pacientes com DREA, que muitas vezes não possuem um conhecimento prévio sobre os representantes da classe (AMERATUNGA *et al.*, 2013).

3.5 TRATAMENTO DA DREA – ABORDAGEM NÃO FARMACOLÓGICA

Alguns autores argumentam que a primeira coisa a ser feita para tratar a DREA é a conscientização do paciente sobre o uso de AINES inibidores da COX-1. Tal medida é positiva, pois evita exacerbações e complicações mais graves, como broncoespasmos. Não obstante, Simon e colaboradores (2015) alertaram que tal medida, a longo prazo, pode ser ineficiente para conter o curso da doença, sobretudo na evolução das manifestações das vias aéreas superiores (CHOI *et al.*, 2015).

Evitar tais medicamentos se enquadra como um tipo de medida não farmacológica, conforme argumentou Rodríguez-Jiménez e colaboradores (2018). Dentro desse grupo, soma-se ainda a educação do paciente em relação à ingestão de alguns alimentos contendo salicilatos. Muitos estudos vêm mostrando uma melhora nos sintomas após a inserção de uma dieta mais restritiva a esse grupo de substâncias. Assim, um regime alimentar *low salicylates*, que evita o consumo de certos vegetais, frutas, hortaliças, especiarias e amêndoas e vários tipos de óleos, pode contribuir para a melhora de sintomas nasais, por exemplo, como evidenciaram alguns estudos (NAYAN *et al.*, 2015).

3.6 TRATAMENTO DA DREA: ABORDAGEM FARMACOLÓGICA E CIRÚRGICA

Há dois tipos de abordagens que vão além da simples mudança nutricional e de postura em relação a certos medicamentos: a farmacológica e a cirúrgica (RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ *et al.*, 2018).

O emprego de corticosteroides intranasais costuma ser um caminho a ser seguido no tratamento farmacológico. Esses medicamentos somam para o controle dos sintomas nasais e sinusais, agindo também na redução do tamanho e da formação de novos pólipos. Tal característica ainda é explorada no pós-cirúrgico da polipectomia sinusal, pois reduz as chances do ressurgimento dessas lesões (SIMON *et al.*, 2015; CHOI, KIM, PARK., 2015; MASTALERZ *et al.*, 1997).

Antes da cirurgia, tal classe pode ser utilizada para preparar o paciente. Mastaler e colaboradores (1997) mostraram que essa estratégia é positiva porque a redução do tamanho dos pólipos torna intervenções dessa magnitude menos agressivas.

Sabendo da importância dos corticosteroides intranasais, é salutar garantir que tais medicamentos cheguem devidamente até seu local de ação. A obstrução nasal pode prejudicar seu acesso, sendo um empecilho para uma adequada absorção. Lavagens com soluções salinas ou *sprays* podem melhorar o acesso do corticosteroide, aumentando a superfície de contato entre o medicamento e o tecido nasal. Além disso, a lavagem contribui para a eliminação de alérgenos que desencadeiam um aumento de eosinófilos na região, potencializando as crises (SIMON, DAZY, WALDRAN, 2015).

O acesso de corticosteroides intranasais também pode ser facilitado pelo uso de corticosteroides sistêmicos de 2 a 3 semanas antes do procedimento, como esclarecido por Kennedy e colaboradores (2016).

Os corticosteroides sistêmicos também são usualmente utilizados para tratar a asma em períodos curtos. Mesmo em casos em que a DREA não é evidenciada, a presença de rinosinusite grave está relacionada com o uso dessa classe para tratar o problema, conforme visto por Phillips e colaboradores (2017). Contudo, Price e colaboradores (2018) discutem que mesmo o uso curto (3 a 7 dias) pode trazer prejuízo para a vida do paciente. Recomendam os autores que a dose cumulativa anual dessa classe não ultrapasse 1g por ano.

O uso de um corticosteroide inalatório combinado com um broncodilatador de meia-vida longa é ainda uma eficaz e segura estratégia para tratar asma grave,

caracterizada na DREA, conforme revisado recentemente por Côté e colaboradores (2020). Ainda assim, em casos em que nem mesmo tal combinação é bem sucedida, pode ser adicionado um anticolinérgico de ação prolongada.

Alguns estudos têm sido feitos sobre a utilidade de agentes biológicos, como omalizumabe, mepolizumabe e dupilumabe na DREA. O omalizumabe é um anticorpo monoclonal que age contra IgE. Apesar das poucas evidências da participação de IgE na DREA, é sugerido que esse agente atue na redução da ativação de mastócitos, o que impacta na produção de leucotrienos e de PGD₂, importantes na fisiopatologia da doença. Mepolizumabe um anticorpo monoclonal anti IL-5 e dupilumabe, anti IL-4, também foram testados em polipose nasal, com resultado estatístico positivo (HAYASHI *et al.*, 2015; GEVAERT *et al.*, 2011; BACHERT *et al.*, 2016).

Conforme já discutido, o papel dos leucotrienos na DREA é bastante relevante. Sendo assim, a utilização dos chamados Antagonistas dos Receptores de Leucotrieno (ARLT) ou de fármacos Inibidores da síntese de leucotrienos aparece como uma opção terapêutica.

A literatura disponível até o momento aponta que fármacos com esses dois mecanismos de ação podem ser utilizados no tratamento da DREA. Em buscas feitas pelos autores deste artigo, foram encontradas mais opções de ARLTs no mercado, como montelucaste, zafirlucaste e pranlucaste. Já a única opção terapêutica cujo mecanismo é a inibição da síntese de leucotrienos atualmente disponível é o zileuton, embora esta última atualmente esteja indisponível no Brasil, conforme buscas realizadas no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na seção “consulta a registro de medicamentos. O mesmo vale para o pranlucaste (DAHLÉN *et al.*, 1998; STEINKE E KENNEDY, 2012).

O broncoespasmo parece ser o sintoma mais preocupante quando o paciente com DREA ingere AINES não seletivos. Deste modo, o uso de ARLTs pode ser útil para atenuação dessa e de outras manifestações quando da necessidade de administração de tais medicamentos. Contudo, a dessensibilização à aspirina parece ser a saída mais segura em casos onde é essencial o uso de AINES em certas doenças, principalmente as que afetam o sistema cardiovascular (LIU *et al.*, 2015; LIU, KANAOKA *et al.*, 2015; STEVENSON E ZURAW, 2003; SPIES *et al.*, 2015).

O papel da cirurgia sinusal na DREA é considerado discutível, principalmente pelo fato da alta recorrência dos pólipos nasais após alguns anos. Amar e colaboradores (2000) mostraram que a volta do paciente repetidas vezes ao centro

cirúrgico apresenta um impacto financeiro para o mesmo. Apesar disso, há benefícios nesse tipo de procedimento mais invasivo quanto à melhora dos sintomas, o que pode justificar tais gastos (ADELMAN *et al.*, 2016).

Sobre a atenuação das manifestações típicas da DREA, avaliações estatísticas realizadas por Cho e colaboradores (2014) mostraram um escore favorável à redução de sinais e sintomas nasais, como obstrução e melhora do senso olfativo. Estudos retrospectivos, realizados por Olivier e colaboradores (2015) através de um banco de dados do hospital suíço *Hospital of La Chaux-de-Fonds*, entre 1987 e 2007, mostraram que há uma estabilização dos sintomas a longo prazo, inclusive com a redução do uso de corticosteroides. Adelman e colaboradores (2016), em uma revisão sistemática, puderam ver que a qualidade de vida foi um fator que melhorou após a cirurgia, além do aumento na resposta à farmacoterapia, que antes do procedimento pode ser refratária em muitos pacientes.

Os sintomas da asma também costumam melhorar depois da cirurgia. Em estudo conduzido por Loehrl e colaboradores (2006), cerca de 89% dos pacientes com DREA apresentaram redução nos ataques de asma em 12 meses após o procedimento.

Apesar de todos os indícios de que a cirurgia é benéfica, é importante ressaltar que alguns autores consideram que ela sozinha não tem caráter curativo. Contudo, outros, como Yip e colaboradores (2014) enxergam nela um elemento adjuvante importante a outras terapias. Dentre todas, a dessensibilização ao AAS parece ser a mais sinérgica com o procedimento cirúrgico (KENNEDY *et al.*, 2016).

3.7 DESSENSIBILIZAÇÃO À ASPIRINA – EFICÁCIA E SEGURANÇA

Zeiss e Lockey (1976) constataram que pacientes que haviam passado pelo desafio de provocação com aspirina apresentavam melhora nos sintomas em até 3 dias após o procedimento. Como afirmaram Klimek e Pfaar (2009), esse foi o surgimento de uma nova opção terapêutica para a DREA. Ainda segundo esses autores, havia, entretanto, uma aparente relação paradoxal, onde o que motivava as crises respiratórias de alguma maneira servia para atenuar suas manifestações.

Muitos foram os protocolos de dessensibilização desenvolvidos desde de então, com destaque para uma força tarefa especial realizada por Macy e

colaboradores (2007), visando maximizar a eficácia e segurança do procedimento (KLIMEK PFAAR, 2009).

Segundo Klimek e Pfaar (2009), os experimentos realizados por Stevenson e colaboradores (1980), foram os primeiros a mostrar redução de pólipos, redução na sensibilidade à aspirina e melhora no quadro asmático em dois voluntários. Anos mais tarde os mesmos autores realizaram um estudo duplo cego randomizado e controlado por placebo com 25 pacientes asmáticos sensíveis à aspirina. O estudo durou 3 meses, e o grupo exposto a uma dose diária de 325 mg a 1300 mg de aspirina apresentou melhoras na rinosinusite e redução no uso de corticosteroides intranasais. Ainda assim, apenas metade dos pacientes experimentou melhora nos sintomas asmáticos. Mais tarde Berges-Gimeno e Stevenson (2003) analisaram os efeitos da dessensibilização na asma em até 4 semanas após a dessensibilização, com resultado positivo.

Xu e colaboradores (2013), através de revisão sistemática, constataram que onze estudos publicados entre 1996 e 2013, mostraram algum tipo de benefício da dessensibilização, sendo sete deles favoráveis ao procedimento, três inconclusivos e um que não o recomendava. Alguns exemplos de sinais e sintomas melhorados foram: redução na recorrência de cirurgias, redução do uso de corticoides, melhora dos achados de imagens (com redução do tamanho dos pólipos ou não crescimento natural destes após extirpação cirúrgica), melhora nos sintomas autorrelatados e no sentido olfativo.

Uma revisão sistemática realizada por Li e Luo (2020) apresentou resultados de 6 ensaios clínicos randomizados com relatos de melhoras de sinais e sintomas da rinite e asma, após dessensibilização com aspirina quando comparado com o placebo. Esse resultado foi extraído de formulários que pediam para que os pacientes pontuassem as manifestações da DREA em um período de até 6 meses após o procedimento. Aspectos objetivos como a redução no uso de corticosteroides intranasais, sistêmicos e por inalação brônquica também foram medidos.

Não obstante haja todos esses benefícios da dessensibilização, é importante se ater quanto ao perfil de reações adversas. Na revisão mencionada no parágrafo anterior, cinco estudos randomizados (em um total de seis) relataram alguma reação indesejada. Stevenson e colaboradores (1984) verificaram que em um grupo com 25 pacientes (expostos à aspirina ou a um placebo), 13 desistiram do teste pelos efeitos

adversos, sendo 8 expostos à aspirina e 5 ao placebo. Nesse caso, 3 pacientes experimentaram uma piora da asma, e mais 3 dores gastrointestinais.

Manifestações gastrointestinais foram motivos de desistência em três outros estudos analisados pelos autores dessa revisão de 2020. A taxa de abandono por esse motivo no primeiro foi de 20%, do segundo de 3% e do terceiro de 5%. Um outro estudo analisado mostrou que, de 38 pacientes expostos à aspirina, 14 tiveram ao menos um episódio de asma. A necessidade do uso contínuo de aspirina depois da dessensibilização, como dose de manutenção, pode ainda ser um fator de desistência por parte dos pacientes, se utilizadas doses altas para esse fim. Contudo, um dos estudos verificou que doses abaixo de 100 mg são suficientes para manter o estado de dessensibilização e provocam menos sintomas. Isso é importante porque se não houver adesão do paciente à terapia de manutenção, os efeitos positivos alcançados durante a dessensibilização desaparecem após 48 horas (XU *et al.*, 2013).

É certo que em caráter de inovação, há opções de tratamento mais recentes sendo estudadas, como o uso de agentes biológicos. Ainda assim, Laidlaw (2020) diz que apesar de todas as vantagens dessas novas opções, o manejo clínico de outras comorbidades, e os custos baixos, faz da dessensibilização à aspirina ainda relevante nessa década, conquanto faltem maiores estudos controlados que expliquem o perfil nada uniforme dos benefícios e malefícios desse procedimento (HAYASHI *et al.*, 2015; GEVAERT *et al.*, 2011; BACHERT *et al.*, 2016).

3.8 PROTOCOLO DE DESSENSIBILIZAÇÃO

Vários são os modelos de dessensibilização, sendo descrito a seguir o protocolo de Kennedy e colaboradores (2016). Neste caso, antes do processo de dessensibilização o paciente deve encerrar o uso de betabloqueadores, inibidores da ECA e anti-histamínicos. A pré-medicação deve ser iniciada 24h antes do procedimento com uso de prednisona 20 mg duas vezes ao dia, montelucaste de sódio 10 mg duas vezes ao dia, zileuton 1200 mg (indisponível no Brasil) duas vezes ao dia. Spies e colaboradores (2015), em um protocolo semelhante, como pré-medicação dispensaram o uso deste último.

Para possíveis reações sistêmicas, são dispostos no leito do paciente a metilprednisolona (125 mg IV), albuterol (0,083% 3ml para nebulização), famotidina

(20 mg intravenosa), epinefrina (1:1000 0,3 ml), difenidramina (50 mg IV) e ipratrópio (50 mg) para nebulização (KENNEDY, STONER E BORISH, 2016).

Tabela 3 - Dessensibilização da aspirina, protocolo representativo.

Protocolo de Dessensibilização		
Hora	Dia 1 (dose/mg)	Dia 2 (dose/mg)
08h	20 mg (aspirina infantil)	81 mg (aspirina infantil)
10h	40 mg (aspirina infantil)	160 mg (aspirina infantil)
12h	60 mg (aspirina infantil)	325 mg (aspirina)
14h	81 mg (aspirina infantil)	650 mg (aspirina)

Fonte: Elaborada pelos autores com base em Kennedy e colaboradores (2016).

Ainda segundo os mesmos autores, a dose de manutenção utilizada nesse protocolo é de 325 mg duas vezes ao dia. Em um esquema de dessensibilização realizado no Brasil por Spies e colaboradores (2015), a dose de manutenção foi o dobro (650 mg de 12 em 12 horas). Essa diferença de dosagens de manutenção entre os protocolos ocorre, segundo LI e Luo (2020), devido a características individuais que produzem respostas diferentes, principalmente quanto ao perfil de reações adversas.

No decorrer da dessensibilização é necessário o monitoramento dos sinais vitais do paciente, o que deve ser feito a cada hora. É importante que se obtenha o volume expiratório forçado por espirometria antes de cada dose de aspirina e a cada hora, conforme necessário. Caso o volume expiratório forçado diminua em >20% ou houver falta de ar grave é necessário administrar albuterol por nebulização. Caso a pressão arterial sistólica fique <90 mm Hg deve haver administração de epinefrina por via intramuscular (KENNEDY, STONER, BORISH, 2016).

No caso de haver congestão nasal, rinorreia e rubor, é necessária uma checagem da pressão arterial e o volume expiratório forçado; se a rinorreia for acompanhada por uma diminuição do volume expiratório forçado em 20% ou se a pressão arterial sistólica for <90 mm Hg, é necessário se administrar difenidramina (50mg) por via intravenosa. Pode ser considerado um inibidor da bomba de próton, como esomeprazol, para a alta do paciente, visando a proteção gástrica durante o uso contínuo de aspirina (KENNEDY, STONER, BORISH).

Rodriguez-Jiménez e colaboradores (2018), que por sua vez se apoiaram nos protocolos recomendados por Macy e colaboradores (2007), estabeleceram também

os grupos indicados e não indicados para a dessensibilização. Grupos indicados incluem: pacientes com doença sinusal com pólipos recalcitrantes pós-remoção cirúrgica; pacientes que fazem uso frequente de corticoides sistêmicos devido a DREA e; pacientes que necessitam de representantes dos AINES para tratar comorbidades. A aspirina é contraindicada para pacientes no período gestacional, com quadros de asma instável, úlceras gastrointestinais e distúrbios hemorrágicos.

4.CONCLUSÃO

A DREA é uma tétrade de diagnóstico complicado, que depende muito das habilidades do profissional médico (otorrinolaringologista e pneumologista) em cruzar as informações clínicas com os achados de imagens. O teste de provocação aspirina ou outros AINES é importante para que se possa confirmar o diagnóstico. Ainda assim, se fazem necessários certos cuidados e precauções antes e durante esse procedimento, pelos seus riscos inerentes, como broncoespasmo severo.

Depois do diagnóstico, o paciente pode iniciar os tratamentos. A cirurgia de remoção de pólipos tem um papel relevante, e se feita em conjunta com a dessensibilização há menos chances de ter que ser refeita em um período curto de tempo, em decorrência do surgimento de novas lesões. O uso de corticosteroides intranasais, sistêmicos e inalatórios, bem como broncodiladores, é muito importante no controle das manifestações típicas da DREA.

A dessensibilização ao AAS é uma opção terapêutica com resultados animadores, embora necessite de maiores esclarecimentos sobre seus mecanismos na tétrade. Em relação aos efeitos adversos devido ao uso prolongado da aspirina, o acompanhamento médico com outros especialistas, como o profissional gastroenterologista, é útil para o manejo dessas manifestações. Ainda assim, o emprego de doses baixas de manutenção (<100 mg) é uma alternativa interessante para a redução desses efeitos indesejáveis.

Antes mesmo da dessensibilização o paciente deve ser educado sobre o uso de AINES. Fármacos COX-2 seletivos são mais tolerados. O mesmo vale para o paracetamol. Depois da dessensibilização, é necessário que o paciente saiba sobre a necessidade das doses de manutenção, e que não interrompa o uso de AAS sem

supervisão, pois os efeitos de dessensibilização desaparecem com o tempo, correndo o risco de manifestações graves se voltar a ingerir um AINE.

Há novas opções terapêuticas sendo estudadas e disponíveis no mercado, como anticorpos monoclonais para o tratamento das doenças que compõem a DREA. Ainda assim, a dessensibilização parece ser um procedimento ainda muito relevante, embora haja carência de estudos mais bem estabelecidos sobre sua eficácia nos mais diferentes grupos. Ainda que esses novos agentes biológicos pareçam mais interessante a primeiro momento, o macrocosmo clínico, rico em variáveis, faz com que a dessensibilização seja uma opção mais relevante em certos casos, como quando se faz uso de aspirina no tratamento de outras comorbidades.

Em âmbito nacional, carecem estudos que descrevam a aplicação de protocolos de provocação e dessensibilização à aspirina na rotina dos hospitais públicos e privados. Em nossas referências de consulta, somente o protocolo de dessensibilização descrito por Spies e colaboradores (2015) foi aplicado no Brasil. Isso não quer dizer que tais práticas não ocorram, de sobremaneira no âmbito de universidades públicas e do Sistema único de Saúde, já que foram encontrados em buscas externas casos de provocação e dessensibilização que ocorreram, por exemplo, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Ainda assim, parece haver ausência de trabalhos que descrevam esses protocolos no país (DIAS *et al.*, 2017).

REFERÊNCIAS

ADELMAN, J. *et al.* **The Role of Surgery in Management of Samter's Triad: A Systematic Review.** *Otolaryngol Head Neck Surg.*, Philadelphia USA, v. 155, n. 2, p. 220-237, ago. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071444/>. Acesso em: 13 out. 2021..

AMERATUNGA, R. *et al.* **Samter's triad in childhood: a warning for those prescribing NSAIDs.** Publicado em agosto de 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23782034/>. Acesso em: 14 out. 2021.

BACHERT, C. *et al.* **Effect of Subcutaneous Dupilumab on Nasal Polyp Burden in Patients With Chronic Sinusitis and Nasal Polyposis: A Randomized Clinical Trial.** Publicado em fevereiro de 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26836729/>. Acesso em: 24 out. 2021.

BAVBEK, S. *et al.* **Safety of Selective COX-2 inhibitors in Aspirin/Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Intolerant Patients: Comparison of Nimesulide, Meloxicam, and Rofecoxib.** Publicado originalmente em 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15046380/>. Acesso em: 12 out. 2021.

BERGES-GIMENO, MP.; SIMON, R. A.; STEVENSON, D. D. **The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease.** nov 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12452205/>. Acesso em: 12 out. 2021.

BERGES-GIMENO, MP; SIMON, RA; STEVENSON, DD. **Early effects of aspirin desensitization treatment in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em março de 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12669898/>. Acesso em: 27 out. 2021.

CHRISTIE, P. E. *et al.* Urinary leukotriene E4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects. Publicado em maio de 1991. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1850964/>. Acesso em: 13 out.2021 às 20:28.

BOCHENEK, G. *et al.* **A controlled study of 9alpha,11beta-PGF2 (a prostaglandin D2 metabolite) in plasma and urine of patients with bronchial asthma and healthy controls after aspirin challenge.** Publicado em abril de 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12704352/>. Acesso em: 16 out. 2021.

BOCHENEK, G.; ANKOWSKA, E. N.; SZCZEKLIK, A. **Testing for aspirin hypersensitivity.** Publicado em julho de 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12100294/>. Acesso em: 12 out. 2021.

BOCHENEK, G.; NIŻANKOWSKA-MOGILNICKA.E. **Aspirin Exacerbated Respiratory Disease: Clinical Disease and Diagnosis.** Publicado em maio de 2013. Periódica. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23639705/>. Acesso em: 12 out. 2021.

CARPAGNANO, G.E. *et al.* **Exhaled inflammatory markers in aspirin-induced asthma syndrome.** Publicado em set-out de 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17999786/>. Acesso em: 21 set. 2021.

CHO, KS. *et al.* **Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease.** Publicado em outubro de 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25118195/>. Acesso em: 22 out. 2021.

CHOI, J.H.; KIM, J.H.; PARK, H.S. **Upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em fevereiro de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25546326/>. Acesso em: 12. out. 2021.

CÔTÉ, A; GODBOUT, K; BOULET LP. **The management of severe asthma in 2020.** Publicado em setembro de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598948/>. Acesso em: 22 out. 2021.

DAFFERN, P. J. *et al.* **Association of urinary leukotriene E4 excretion during aspirin challenges with severity of respiratory responses.** Publicado em setembro de 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10482828/>. Acesso em: 16 out. 2021.

DAHLÉN, B. *et al.* **Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics.** Publicado em abril de 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9563738/>. Acesso em: 25 out. 2021.

DAHLÉN, B. *et al.* **The leukotriene-receptor antagonist MK-0679 blocks airway obstruction induced by inhaled lysine-aspirin in aspirin-sensitive asthmatics.** Aceito em janeiro de 1993. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/6/7/1018.full.pdf>. Acesso em: 06 out. 2021.

DIAS, G.M.F. *et al.* **Diagnóstico e tratamento da DREA: realidades da prática clínica.** Aceito em 29 de setembro de 2017. Disponível em: http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=858. Acesso em: 02 nov. 2021.

FISCHER, A.R. *et al.* **Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma.** Publicado em dezembro de 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7798537/>. Acesso em: 16 out. 2021.

GEVAERT, P. *et al.* **Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis.** Publicado em setembro de 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21958585/>. Acesso em: 24 out. 2021.

GORAYA, J. S.; VIRDI, V. S. **Exacerbation of asthma by ibuprofen in a very young child.** Publicado em setembro de 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11536457/>. Acesso em: 13 out. 2021.

GYLLFORS, P. *et al.* **Biochemical and clinical evidence that aspirin-intolerant asthmatic subjects tolerate the cyclooxygenase 2-selective analgetic drug celecoxib.** Publicado em 01 de maio de 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12743579/>. Acesso em: 12 out. 2021.

HAYASHI, H. *et al.* **Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and 9 α ,11 β -prostaglandin F2 overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease.** 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26559322/>. Acesso em: 24 out. 2021.

JENKINS, C.; COSTELLO, J.; HODGE, L. **Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.** Publicado em 21 de fev. 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14976098/>. Acesso em: 13 out. 2021.

JOHNS, C.B.; LAIDLAW, T.M. **Elevated total serum IgE in nonatopic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em agosto de 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25197914/>. Acesso em: 01 out. 2021.

KARAGOL, HIE; *et al.* **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs-exacerbated respiratory disease in adolescents.** Publicado em maio de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25755210/>. Acesso em: 14 out. 2021.

KATIAL RK. *et al.* **The effect of aspirin desensitization on novel biomarkers in aspirin-exacerbated respiratory diseases.** Publicado em outubro de 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728206/>. Acesso em: 27 out. 2021.

KENNEDY, J. L.; STONER, A. N.; BORISH, L. **Aspirin-exacerbated respiratory disease: Prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future.** Publicado em novembro. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28124651/>. Acesso em: 13 out. 2021.

KIM, S.; CHO, KS. **Samter's Triad: State of the Art.** Epub - abril. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5951071/>. Acesso em: 12 out. 2021.

KLIMEK, L.; PFAAR, O. **Aspirin intolerance: does desensitization alter the course of the disease?** Publicado em novembro de 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879442/>. Acesso em: 13 out. 2021.

LAIDLAW, TM. **Aspirin desensitization vs biologics for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em agosto de 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32771353/>. Acesso em: 02 nov. 2021.

LAIDLAW, TM. *et al.* **Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes.** Publicado em 19 de abril de 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262771/>. Acesso em: 20 set. 2021.

LEE, R.U. *et al.* **Use of intranasal ketorolac and modified oral aspirin challenge for desensitization of aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado digitalmente em agosto de 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674823/>. Acesso em: 05 out. 2021.

LEE, RU.; STEVENSON, D. D. **Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease: Evaluation and Management.** Publicado online em 20 de agosto de 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21217919/>. Acesso em: 12 out. 2021.

LI, R, LUO, F. **Safety and Efficacy of Aspirin Desensitization Combined With Long-Term Aspirin Therapy in Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease.** Publicado em epub em 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283521/>. Acesso em: 27 out. 2021.

LIU, T. *et al.* **Platelet-driven leukotriene C4-mediated airway inflammation in mice is aspirin-sensitive and depends on T prostanoid receptors.** Publicado em junho de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25904552/>. Acesso em: 28 out. 2021.

LIU, T; KANAOKA. *et al.* **Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease Involves a Cysteinyl Leukotriene-Driven IL-33-Mediated Mast Cell Activation Pathway.** Publicado em outubro de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26342029/>. Acesso em: 28 out. 2021.

LOEHRL, TD. *et al.* **Long-term asthma outcomes after endoscopic sinus surgery in aspirin triad patients.** Publicado em mai-jun de 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16647978/>. Acesso em: 22 out. 2021.

MACY, E. *et al.* **Aspirin challenge and desensitization for aspirinexacerbated respiratory disease: a practice paper.** Publicado em fevereiro de 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17304886/>. Acesso em: 25 out. 2021.

MARTÍN-GARCÍA, C. *et al.* **Safety of a Cyclooxygenase-2 Inhibitor in Patients With Aspirin-Sensitive Asthma.** Publicado em 01 de jun de 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12065343/>. Acesso em: 12 out. 2021.

MASTALERZ, L. *et al.* **Intranasal fluticasone propionate for chronic eosinophilic rhinitis in patients with aspirin-induced asthma.** Publicado em setembro de 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9298173/>. Acesso em: 13 out. 2021.

NARAYANANKUTTY, A. *et al.* **Biochemical pathogenesis of aspirin exacerbated respiratory disease (AERD).** Publicado em maio de 2013 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23246457/>. Acesso em: 13 out. 2021.

NAYAN, S. *et al.* **Dietary modifications for refractory chronic rhinosinusitis? Manipulating diet for the modulation of inflammation.** Publicado em fevereiro nov-dez de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26637564/>. Acesso em: 12 out. 2021.

OLIVIER, F. *et al.* **Long-term outcomes following functional endoscopic sinus surgery in Samter's triad.** Publicado em junho de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26074257/>. Acesso em: 22 out. 2021.

PALIKHE N.S. *et al.* **Association of three sets of high-affinity IgE receptor (FcεR1) polymorphisms with aspirin-intolerant asthma.** Publicado

digitalmente em 01 de julho de 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611108001273>. Acesso em: 01 out. 2021.

PALMER, G.M. **A Teenager with Severe Asthma Exacerbation following Ibuprofen.** Publicado em 01 de abril de 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15960412/>. Acesso em: 13 out. 2021.

PHILLIPS, KM. **Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids.** Publicado em abril de 2017. Disponível em: https://www.rhinologyjournal.com/Rhinology_issues/manuscript_1597.pdf. Acesso em: 31 out. 2021.

PRICE, D.B. *et al.* **Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study.** Publicado em agosto de 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30214247/>. Acesso em: 22 out. 2021.

RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, JC. *et al.* **Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends.** Publicado em fevereiro de 2018. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29414455/>. Acesso em: 12 out. 2021.

SAMTER, M.; JR, R. F. B. **Intolerance to aspirin.** Clinical studies and consideration of its pathogenesis. Publicado em 1968. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5646829/>. Acesso em: 13 out. 2021.

SETTIPANE, R. A. *et al.* **Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects.** Publicado em 01 de out de 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7560658/>. Acesso em: 13 out. 2021.

SHOME, G.P. *et al.* **Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes before and after aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em nov-dez de 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18201436/>. Acesso em: 26 set. 2021.

SIMON, R.A.; DAZY, K.M.; WALDRAM, J.D. **Aspirin-exacerbated respiratory disease: characteristics and management strategies.** Publicado digitalmente em 02 de maio de 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25936612/>. Acesso em: 10 out. 2021.

SLADEK, K. *et al.* **Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge.** Publicado em abril de 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8143059/>. Acesso em: 13 out. 2021.

SOUSA, A.R. *et al.* **Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin-sensitive asthmatic airways.** Publicado em novembro de 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372649/>. Acesso em: 21 set. 2021.

SPIES, J. W. *et al.* **The role of aspirin desensitization in patients with aspirin exacerbated respiratory disease (AERD).** 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26601997/>. Acesso em: 12 out. 2021.

STEINKE, JW.; PAYNE, S.C.; BORISH, L. **Interleukin-4 in the Generation of the AERD Phenotype: Implications for Molecular Mechanisms Driving Therapeutic Benefit of Aspirin Desensitization.** Publicado digitalmente em janeiro de 2012 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262978/>. Acesso em: 21 set. 2021.

STEINKE, JW; KENNEDY, JL. **Leukotriene Inhibitors in Sinusitis.** Publicado em janeiro de 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286339/>. Acesso em: 25 out. 2021.

STEVENSON, D. D. **Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis.** 2009/mar. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19210906/>. Acesso em: 12 out. 2021.

STEVENSON, D. D.; SZCZEKLIK, A. **Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma.** 2006 jul. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030227/>. Acesso em: 13 out. 2021.

STEVENSON, DD. **Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis-asthma: long-term outcomes.** Publicado em outubro de 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8876550/>. Acesso em: 22 out. 2021.

STEVENSON, DD. *et al.* **Aspirin-sensitive rhinosinusitis asthma: a double-blind crossover study of treatment with aspirin.** Publicado em abril de 1984. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6368649/>. Acesso em: 27 out. 2021.

STEVENSON, DD; SIMON, RA; MATHISON, DA. **Aspirin-sensitive asthma: tolerance to aspirin after positive oral aspirin challenges.** Publicado em julho de 1980. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7381126/>. Acesso em: 27 out. 2021.

STEVENSON, DD; ZURAW BL. **Pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em abril de 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12668897/>. Acesso em: 27 out. 2021.

SZCZEKLIK, A.; GRYGLEWSKI, R. J.; CZERNIAWSKA-MYSIK, G. **Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin sensitive patients.** Publicado em janeiro de 1975. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1109660/>. Acesso em: 13 out. 2021.

TA, V.; WHITE, A.A **Survey-Defined Patient Experiences With Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease.** set – out. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25858054/>. Acesso em: 12 out. 2021.

TEPETAM, F. M. *et al.* **Tolerability of nimesulide in patients with histories of adverse reactions to acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory**

drugs. Nobel medicus. v.10, n.2. p 81-87, 2014. Disponível em: <https://www.nobelmedicus.com/en/Article.aspx?m=478>. Acesso em: 12 out. 2021.

TUTTLE, KL. *et al.* **Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset"**. Publicado em jul-ago de 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27393784/>. Acesso em: 13 out. 2021.

VANCHERI, C. *et al.* **The lung as a privileged site for the beneficial actions of PGE2.** Publicado em janeiro de 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14698283/>. Acesso em: 16 out. 2021.

VANE, J. R. **Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs.** 1971 jun. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5284360/>. Acesso em: 13 out. 2021.

VARGA, E.M. *et al.* **Inflammatory cell populations and cytokine mRNA expression in the nasal mucosa in aspirin-sensitive rhinitis.** Publicado em setembro de 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10543283/>. Acesso em: 16 out. 2021.

VINNAY, K. *et al.* Abbas & Cotran - **Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 9.ª edição.** [tradução de Claudia Coana... et al.]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

WHITE, A.; BIGBY, T.; STEVENSON, D. **Intranasal ketorolac challenge for the diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease.** Publicado em agosto de 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16937750/>. Acesso em: 05 out. 2021.

WHITE, AA; STEVENSON, DD. **Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on pathogenesis and desensitization.** Publicado em dezembro de 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23047310/>. Acesso em: 31 out. 2021.

WIDAL, F.; ABRAMI, P.; LERMOYEZ, J. **Anaphylaxie et idiosyncrasie.** 1992 [Anaphylaxis and idiosyncrasy. 1992]. Publicado em 1922. Republicado em 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8288122/>. Acesso em: 13 out. 2021.

WOESSNER, K. M. **Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease.** Publicado em 17 de janeiro de 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11882-017-0673-6>. Acesso em: 12 out. 2021.

XU, J. J.; SOWERBY, L.; ROTENBERG, B. W. **Aspirin desensitization for aspirin exacerbated respiratory disease (Samter's Triad): a systematic review of the literature.** Publicado em julho de 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23861151/>. Acesso em: 13 out. 2021.

YING, S. *et al.* **Aspirin-sensitive rhinosinusitis is associated with reduced E-prostanoid 2 receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells.** Publicado em fevereiro de 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461132/>. Acesso em: 15 out. 2021.

YIP, J.; YAO, C.M.; Lee, J.M. **State of the art:** a systematic review of the surgical management of aspirin exacerbated respiratory disease. Publicado em nov-dez de 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25514486/>. Acesso em: 26 out. 2021.

ZEISS, CR; LOCKEY, RF. **Refractory period to aspirin in a patient with aspirin-induced asthma.** Publicado em maio de 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/770552/>. Acesso em: 27 out. 2021.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Mathheus Alves Resende Souza RA 31480

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO

NÃO AUTORIZAÇÃO ()

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do

artigo intitulado: Dor na Respiratória Exacerbada por Aspirina (DREA) - Fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e relevância da dor no contexto da síndrome de Kawasaki

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão

e orientação do (a) Prof. (a): Andrya Da Tebra Figueiredo

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmacologia, Modalidade afim Presencial

Mathheus Alves Resende Souza
Assinatura do representante do grupo

Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 30 de Janeiro de 2022