



Diagnóstico e tratamento da DREA: realidades da prática clínica

Diagnosis and treatment of AERD: clinical practice reality

Gabriella Melo Fontes Silva Dias¹, João Paulo de Assis¹, Mayra Coutinho Andrade¹, Marcelo Vivolo Aun¹, Jorge Kalil¹, Pedro Giavina-Bianchi¹, Rosana Câmara Agondi¹

RESUMO

Introdução: A doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), caracterizada por asma, rinosinusite, polipose nasal e hipersensibilidade à aspirina, pode ser sugerida pela história, porém, o teste de provocação oral com a aspirina é o padrão ouro para o diagnóstico, e a dessensibilização com aspirina, uma boa opção terapêutica. O objetivo do trabalho foi avaliar as características clínicas e os resultados dos procedimentos de provocação e/ou de dessensibilização com aspirina nos pacientes com suspeita de DREA, bem como observar se houve correlação com a literatura.

Métodos: Neste estudo retrospectivo, foram avaliados prontuários de pacientes adultos com suspeita de DREA, em acompanhamento em um hospital terciário e que foram submetidos à provocação e/ou dessensibilização com aspirina. Dois protocolos foram utilizados para o teste de provocação: (a) cetorolaco nasal/aspirina oral, e (b) apenas aspirina oral. Foram avaliados: características clínicas, a positividade do teste e da dessensibilização e a comparação deste resultado com a história prévia. **Resultados:** Participaram do estudo 24 pacientes, com média de idade de 50,8 anos, sendo 54,2% do sexo feminino. Treze pacientes (54,2%) tinham asma grave, e seis (25%), asma alérgica. Média do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foi de 81,5% do valor predito. Dezenove pacientes (79,2%) referiam broncoespasmo e/ou urticária com anti-inflamatórios não esteroidais. Cinco pacientes não faziam associação com essas medicações. Independente do protocolo usado, onze pacientes (45,8%) apresentaram teste positivo, confirmando a DREA, sendo que seis pacientes (25%) foram submetidos à dessensibilização com aspirina. Oito pacientes (33,3%) apresentaram provocação negativa, e cinco (20,8%) não conseguiram completar a investigação devido à presença de urticária. **Conclusões:** Pacientes com suspeita de DREA deveriam ser submetidos à provocação com aspirina para confirmar o diagnóstico. Um quarto dos pacientes foi submetido à dessensibilização, entretanto, para a maioria dos pacientes não foi possível confirmar o diagnóstico ou o teste foi negativo.

Descritores: Doença respiratória exacerbada por aspirina, provocação com AAS, dessensibilização com AAS.

ABSTRACT

Introduction: Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is characterized by asthma, rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin hypersensitivity. The condition may be suggested by the patient's medical history; however, oral provocation test with aspirin is the gold standard for diagnosis, and desensitization with aspirin, a good therapeutic option. The aim of this study was to evaluate the clinical characteristics and results obtained with aspirin provocation tests and/or desensitization in patients with suspected AERD, as well as to correlate these data with the literature available. **Methods:** In this retrospective study, the medical records of adult patients with suspected AERD followed at a tertiary hospital who underwent aspirin challenge and/or desensitization were evaluated. Two protocols were used for the challenge test: (a) nasal ketorolac/oral aspirin; and (b) oral aspirin alone. Clinical characteristics and both test and desensitization positivity were evaluated, and the results were compared with data from the patient's history. **Results:** Twenty-four patients participated in the study, with a mean age of 50.8 years; 54.2% were female. Thirteen patients (54.2%) had severe asthma, and six (25%) had allergic asthma. Mean forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) was 81.5% of the predicted value. Nineteen patients (79.2%) reported bronchospasm and/or urticaria with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Five patients had no association with these medications. Regardless of the protocol used, eleven patients (45.8%) presented positive tests, confirming the diagnosis of AERD, and six patients (25%) underwent aspirin desensitization. Eight patients (33.3%) had negative results in the provocation test, and five (20.8%) failed to complete the investigation due to the presence of urticaria. **Conclusions:** Patients with suspected AERD should undergo aspirin challenge to confirm the diagnosis. One-fourth of our patients underwent desensitization, but for most patients, either it was not possible to confirm the diagnosis or the test resulted negative.

Keywords: Aspirin exacerbated respiratory disease, aspirin provocation, aspirin desensitization.

1. Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 14/08/2017, aceito em: 29/09/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(1):123-9.

Introdução

A doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA), outrora chamada de síndrome de Samter¹, é uma doença adquirida caracterizada pela téttrade de asma, polipose nasal, rinossinusite crônica e hipersensibilidade à aspirina (AAS) ou a drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), que são medicamentos inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-1. Sua prevalência está estimada em 7% dos adultos com asma, chegando a 8,7% dos pacientes com rinossinusite crônica com polipose nasal, e 14% dos indivíduos com asma grave^{2,3}.

A rinossinusite, nos pacientes com DREA, geralmente se inicia com uma inflamação leve da mucosa, com progressão para uma doença grave e persistente que, com frequência, preenche completamente as cavidades dos seios nasais com tecido inflamatório e formação de polipose nasal, gerando anosmia^{2,4}. A tomografia computadorizada de seios da face de indivíduos com DREA apresentam uma pansinusite e, tipicamente, são algumas das piores imagens observadas na doença sinusal crônica, com opacificação completa ou quase completa dos seios^{2,5}. A presença de polipose nasal não é necessária para o diagnóstico da doença, porém, naqueles que a apresentam, o quadro pode ser agressivo, com necessidade de diversas revisões cirúrgicas ao longo da vida (polipectomia recorrentes)^{2,6}.

Nos pacientes com DREA, a asma caracteristicamente se desenvolve 1 a 3 anos após o aparecimento da rinossinusite, podendo ocorrer ainda mais tarde, eventualmente preceder o aparecimento da rinossinusite ou, em certos casos, nunca se desenvolver⁷. Quando encontrada na DREA, a asma, assim como a rinossinusite, é grave e de difícil controle².

A patogênese da DREA está relacionada à desregulação da síntese dos eicosanoides. Os eicosanoides são moléculas derivadas do ácido araquidônico através de uma série de modificações enzimáticas, vias ciclo-oxigenase e lipoxigenase. A aspirina compete com o ácido araquidônico pela ligação irreversível ao sítio ativo da ciclo-oxigenase, desviando o substrato para a via da lipoxigenase, com um aumento resultante nos leucotrienos, que induz broncoconstrição, extravasamento vascular, hipersecreção de muco e quimiotaxia de eosinófilos. Com a inibição da ciclo-oxigenase há também a redução da prostaglandina E2 (PGE2). Esta prostaglandina apresenta efeito anti-inflamatório, atua prevenindo a produção de cisteinil-leucotrienos e inibe a ativação de mastócitos e eosinófilos^{7,8}. De forma geral, a fisiopatologia

da DREA envolve uma inflamação eosinofílica da mucosa respiratória, com ativação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios⁷⁻⁹.

A história clínica é bastante sugestiva do diagnóstico da DREA, principalmente nos pacientes que têm a téttrade, além da anosmia^{10,11}. Não há nenhum teste *in vitro* que possa confirmar o diagnóstico^{10,12,13}. O padrão ouro é o teste de provocação oral (TPO) com AAS, que deve ser realizado sempre que possível, em ambiente adequado e com pessoal treinado para o tratamento de eventuais reações graves, sendo indicado a todos os pacientes com suspeita da doença, especialmente àqueles com história ambígua ou que não saibam referir piora com o uso dessas medicações^{10,11}.

Confirmado o diagnóstico, a dessensibilização à aspirina é indicada para o tratamento, pois já foi comprovada a melhora tanto dos sintomas da asma, como da rinossinusite após o procedimento, além de diminuir a frequência de revisões cirúrgicas da polipectomia¹⁰. Na literatura, ela é indicada para os indivíduos com sintomas refratários ao tratamento clínico, pois a doença é progressiva mesmo na ausência de exposição aos AINEs, necessitando de altas doses de corticosteroide inalado, nasal e/ou sistêmico, e nos pacientes com polipose nasal recorrente, com necessidade de múltiplas cirurgias^{10,14}.

Durante a provocação ou a dessensibilização com AAS, além do desencadeamento dos sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais e/ou dermatológicos podem estar presentes, e, nestas situações, muitas vezes incapacita a realização da dessensibilização^{2,15}. Dois protocolos de provocação/ dessensibilização com AAS estão bem estabelecidos na literatura, um com o uso de cetorolaco via nasal inicialmente, e outro utilizando apenas AAS por via oral durante todo o procedimento, entretanto, ambos os protocolos apresentam resultados semelhantes^{16,17}.

Esse trabalho foi desenvolvido com o objetivo de avaliar as características clínicas e os resultados dos procedimentos de provocação e/ou de dessensibilização com aspirina a que os pacientes com suspeita de DREA foram submetidos, bem como observar se houve correlação desses dados com aqueles já relatados na literatura.

Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo, com análise de prontuários de pacientes em acompanhamen-

to no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os critérios de inclusão foram pacientes com idade ≥ 18 anos, com suspeita de DREA, que haviam sido submetidos ao teste de provocação oral (TPO) e/ou dessensibilização à AAS, durante o período de janeiro de 2015 a setembro de 2017. Todos os pacientes incluídos no estudo tinham a presença de polipose nasal e asma. Apenas foram submetidos aos protocolos de provocação e/ou dessensibilização com AAS, os pacientes com asma controlada e, portanto, os pacientes que tinham asma grave não controlada ou volume expiratório no 1º segundo (VEF₁) abaixo de 65% foram excluídos.

Para a realização da dessensibilização à AAS foram utilizados 2 protocolos, conforme descritos na literatura^{16,17}: (a) cetorolaco nasal/AAS oral, e (b) AAS oral (Tabelas 1 e 2). Inicialmente foi dada preferência ao protocolo que fazia associação das drogas, por

ser um protocolo que se realiza em tempo menor. Posteriormente, pela falta do cetorolaco nasal, os pacientes foram submetidos aos testes com uso apenas do protocolo com AAS oral. Ambos foram realizados em ambiente intra-hospitalar, com os pacientes internados, para melhor controle das possíveis reações apresentadas. Caso o procedimento tivesse sucesso, os pacientes recebiam alta, com o uso de AAS contínuo na dose de 600 mg, de 12/12h.

Para a obtenção das dosagens iniciais de AAS para dessensibilização pela via oral, independente do protocolo utilizado, o comprimido de AAS 100 mg foi macerado e diluído em 10 mL de água destilada, obtendo uma concentração de 10 mg/mL.

Todos os pacientes incluídos no estudo que realizaram dessensibilização apresentavam um VEF₁ inicial $> 60\%$, estavam em uso de antileucotrieno há pelo menos um mês, e apresentavam endoscopia digestiva alta (EDA) sem lesões ulcerativas e coagulograma normal.

Tabela 1

Protocolo para a dessensibilização ao AAS associando o cetorolaco nasal à AAS oral

Dia 1		Dia 2	
08h00min	1 spray (1 narina)	08h00min	150 mg AAS VO
08h00min	2 sprays (1 em cada narina)	11h00min	325 mg AAS VO
09h00min	4 sprays (2 em cada narina)	14h00min	liberar
09h00min	6 sprays (3 em cada narina)	17h00min	
10h00min	60 mg AAS VO		
12h00min	60 mg AAS VO		
15h00min	Liberar		

AAS = aspirina, VO = via oral.

O cetorolaco de trometamina (10 mg) é diluído em solução salina normal até uma concentração de 12,6 mg/mL, e administrada através de um dispositivo de pulverização nasal a 100 mL por atuação (1.26 mg/spray). Modificado de Lee & Stevenson¹⁶.

Tabela 2

Protocolo para a dessensibilização ao AAS usando apenas o AAS oral

Dia 1		Dia 2	
08h00min	45 mg AAS VO	08h00min	150 mg AAS VO
11h00min	60 mg AAS VO	11h00min	325 mg AAS VO
14h00min	100 mg AAS VO	14h00min	liberar
17h00min	Liberar		

AAS = aspirina, VO = via oral.

Foram analisadas as características clínicas dos pacientes, a positividade do TPO à AAS e da dessensibilização, além da comparação destes resultados com a história prévia. A gravidade da asma foi definida conforme o *step* de tratamento, de acordo com as diretrizes internacionais (GINA 2016)¹⁸. Os pacientes foram considerados atópicos quando apresentavam IgE específica positiva, através do teste cutâneo ou da IgE sérica específica para aeroalérgenos.

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital aprovou o trabalho apresentado.

Resultados

Foi obtido um total de 24 pacientes com suspeita de DREA submetidos aos protocolos. A média de idade destes pacientes foi de 50,8 anos, sendo 13 pacientes (54,2%) do sexo feminino. Todos apresentavam polipose nasal, e 20 pacientes (83,3%) já haviam sido submetidos a cirurgia de polipectomia por pelo menos uma ocasião. Treze pacientes (54,2%) referiam anosmia. Treze pacientes (54,2%) foram classificados como asma *step* 4-5, de acordo com as novas recomendações da GINA¹⁸. Apenas 6 pacientes eram sensibilizados aos aeroalérgenos, isto é, apresentavam asma alérgica (25%). A média do VEF₁ encontrado foi de 81,5% do previsto. Dezenove pacientes (79,2%) referiam na anamnese apresentar broncoespasmo e/ou urticária quando expostos à AAS e/ou aos AINEs, e 5 pacientes (20,8%) não sabiam referir relação (Tabela 3).

Tabela 3

Características clínicas dos pacientes com suspeita de doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA)

Participantes (n)	24
Idade (anos DP)	50,8 (11,4)
Sexo feminino (n/%)	13 (54,2)
Presença de polipose nasal (n/%)	24 (100)
Realização de polipectomia (n/%)	20 (83,0)
Anosmia (n/%)	13 (54,2)
Asma alérgica (n/%)	6 (25,0)
Asma <i>step</i> 4-5 (n/%)	13 (54,2)
VEF ₁ (% do predito)	81,5
Referiam broncoespasmo e/ou urticária com AINEs (n/%)	19 (79,2)
Não sabiam referir relação com AINEs (n/%)	5 (20,8)

VEF₁: volume expiratório final no primeiro segundo, AINEs = drogas anti-inflamatórias não esteroidais.

Dos vinte e quatro pacientes incluídos no estudo, a hipersensibilidade foi confirmada em 11 (45,8%), isto é, TPO positivo para a aspirina, apesar de 19 referirem piora dos sintomas respiratórios com uso de AINEs e/ou AAS. Treze pacientes (54,2%) tiveram o TPO negativo ou inclusivo, incluindo nesse grupo, os 5 pacientes que na história clínica não associavam sintomas quando ingeriam essas medicações. Foi considerado um TPO inconclusivo quando os pacientes, durante o teste, evoluíram com urticária grave, incontrolável, que impossibilitava a continuação do teste. Cinco pacientes (20,8%) apresentaram teste inconclusivo e 8 (33,3%), TPO negativo.

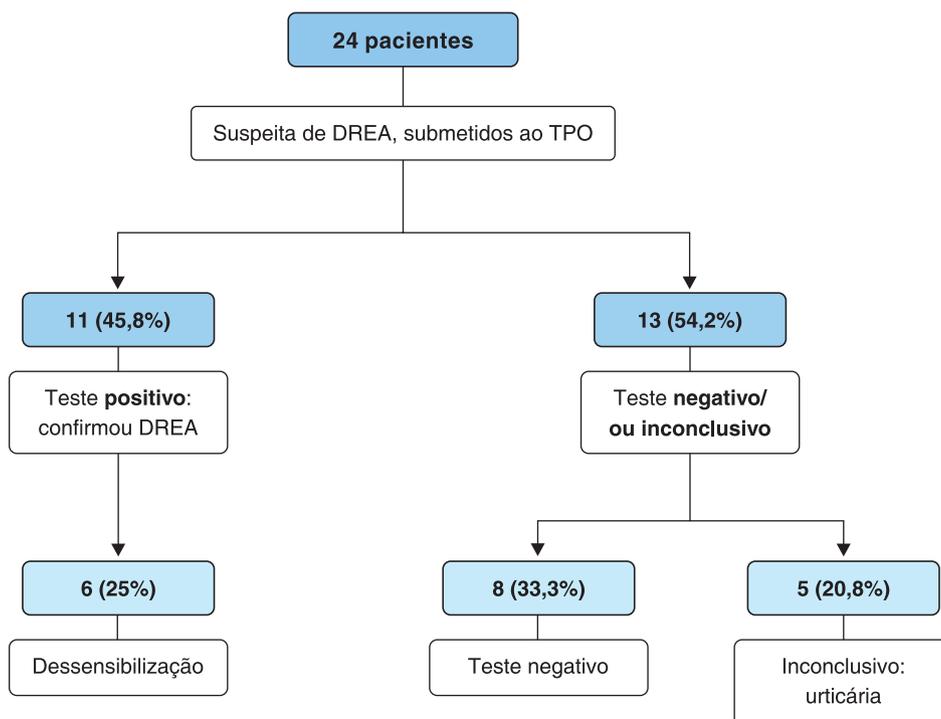
Foi realizado a dessensibilização à AAS em 6 pacientes (25%), o que equivale a mais de 50% dos pacientes que confirmaram a doença (Figura 1). Os outros 5 (45,4%), que tinham indicação de fazer a dessensibilização, não realizaram o protocolo por recusa, alguma contraindicação (presença de úlceras gástricas) ou por perda de seguimento no serviço de estudo o qual faziam seu acompanhamento.

Discussão

Neste estudo observamos o perfil de pacientes com suspeita de DREA. Todos os pacientes foram submetidos à provocação com AAS e, alguns pacientes, à dessensibilização, quando indicada.

A DREA é uma doença que se desenvolve predominantemente entre a terceira e a quarta décadas de vida, com progressão da doença, apesar da suspensão dos AINEs inibidores fortes da COX-1, para anosmia e rinossinusopatia crônica. A gravidade da asma se correlaciona com a gravidade de rinossinusite^{10,19}. No presente estudo observou-se que mais de 50% dos pacientes apresentavam asma grave ou *step* 4-5, de acordo com a classificação proposta pela GINA. A maioria dos pacientes participantes apresentava uma rinossinusite grave (já haviam realizado polipectomia por mais de uma ocasião), associado a uma asma grave (*step* 4-5), e 25% deles apresentavam asma alérgica. A observação de que a maioria dos pacientes era portador de asma não-alérgica está de acordo também com a literatura, como demonstrado no trabalho da Takejima et al.²⁰.

Apesar de previamente tolerar AINEs inibidores da COX-1, após o surgimento da doença, os pacientes portadores de DREA se sensibilizam a essas medicações e podem desenvolver sintomas respiratórios 30 minutos a 3 horas após a ingestão do AINE¹⁹.



DREA = doença respiratória exacerbada por aspirina, TPO = teste de provocação oral.

Figura 1

Testes de provocação e dessensibilização com aspirina realizados nos pacientes com suspeita de DREA

A rinossinusite crônica e/ou asma frequentemente antecedem o início da hipersensibilidade aos AINEs ou AAS. No entanto, a ingestão dessas medicações ocasionalmente será o precipitador da primeira exacerbação da asma¹⁹.

Em um estudo prévio do nosso grupo, observou-se que 33% dos pacientes que possuíam DREA podiam desenvolver manifestações cutâneas, cuja grande maioria (83%) era urticária aguda, mas há também casos de reações graves como Stevens-Johnson²¹. Esses sintomas cutâneos, quando presentes, podem gerar testes de provocação oral à AAS inconclusivos, pela dificuldade de manejo e tolerabilidade dos pacientes, necessitando interromper o TPO antes do seu término, como observado em 20,8% dos pacientes. Isso demonstra a complexidade da hipersensibilidade aos AINEs e suas reações mistas (cutâneas ou respiratórias, agudas ou crônicas).

O diagnóstico da DREA sempre deve ser dado após um TPO positivo mostrando hipersensibilidade à AAS, mesmo que a história clínica seja muito sugestiva. Em nosso estudo, apesar da suspeita diagnóstica, 13 pacientes (54,2%) tiveram um teste inconclusivo ou negativo, e destes, 8 (61,5%) referiam previamente quadro compatível de hipersensibilidade aos AINEs. Dursun et al., em seu estudo em 2008, demonstraram que 16% dos pacientes que afirmavam história de hipersensibilidade à AAS tiveram o TPO negativo, corroborando a necessidade de confirmação diagnóstica¹¹.

Independente do protocolo de dessensibilização usado, mais de 50% dos pacientes confirmados com DREA neste estudo foram dessensibilizados. Há indicações específicas na literatura para a sua realização, como já descrito previamente, que estão relacionadas com a gravidade do quadro clínico

apresentado^{10,14}. Pacientes portadores de doenças cardiovasculares ou reumatológicas que necessitem fazer uso de AAS ou outros AINEs são também candidatos ideais para realização do procedimento^{10,22}. Os pacientes com sintomas persistentes, mesmo em uso de corticosteroides inalados, beta-agonistas de longa duração, antileucotrienos e exclusão dos AINEs, são os que mais se beneficiam da dessensibilização à AAS, e que evoluem com redução dos sintomas da rinosinusite e asma, do uso de medicamentos e apresentam melhora da qualidade de vida^{10,23}. A dessensibilização com uso contínuo de altas doses de AAS leva à melhora da anosmia e diminuição da formação polipoide, gerando menor necessidade de intervenção cirúrgica e redução da frequência de sinusite^{10,24-26}.

Várias são as reações adversas descritas na literatura que podem surgir durante a dessensibilização e que foram observadas no nosso estudo. A maioria dessas reações ocorrem entre as doses de 45 a 100 mg de AAS^{10,27}. Elas podem ser desde sintomas locais como naso-oculares, bem como a associação destes com a queda do VEF₁ de 15%, ou apenas a queda deste último parâmetro de 20% do predito, até a presença de laringoespasmos isolados ou não. Reações sistêmicas também já foram encontradas, com sintomas de *flushing*, urticária, dor abdominal e hipotensão^{16,17,22}.

Nesse trabalho, todos os pacientes que tiveram a confirmação da DREA apresentavam indicação prévia de realizar a dessensibilização. No entanto, quando questionados e orientados sobre a necessidade do uso contínuo de altas doses do AAS, alguns pacientes recusaram-se a realizá-lo, o que já foi observado em outros estudos da literatura²⁸, mesmo após enfatizar que esse é o tratamento mais efetivo demonstrado até o momento para a doença^{10,28}. Outros fatores que contribuíram para apenas um quarto dos pacientes realizarem a dessensibilização foi a presença de contraindicações, como úlceras gástricas, e a perda de seguimento desses pacientes no serviço.

Conclusão

Embora a história clínica de DREA seja muito sugestiva, os pacientes com esta suspeita deveriam ser submetidos à provocação com AAS para confirmar o diagnóstico. Nesse estudo, uma grande parcela dos pacientes apresentou o TPO negativo, afastando assim a suspeita da doença, apesar de alguns

deles relatarem a piora dos sintomas respiratórios com o uso de AINEs. Outros pacientes tiveram o teste inconclusivo pelo aparecimento de urticária incontrolável. A dessensibilização foi possível em apenas um quarto dos pacientes.

Referências

1. Samter M, Beers RF Jr. Intolerance to aspirin: clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968;68:975-83.
2. Kennedy JL, Stoner AN, Borish L. Aspirin-exacerbated respiratory disease: prevalence, diagnosis, treatment, and considerations for the future. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30:407-13.
3. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:676-81.
4. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:773-86;quiz 787-8.
5. Mascia K, Borish L, Patrie J, Hunt J, Phillips CD, Steinke JW. Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:652-7.
6. Chaaban MR, Walsh EM, Woodworth BA. Epidemiology and differential diagnosis of nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:473-8.
7. Scott DR, White AA. Approach to desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:13-7.
8. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease - New Prime Suspects. *N Engl J Med.* 2016;374:484-8.
9. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, Oates J. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(6 Pt 1):1608-14.
10. Woessner, KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:2.
11. Dursun AB, Woessner KA, Simon RA, Karasoy D, Stevenson DD. Predicting outcomes of oral aspirin challenges in patients with asthma, nasal polyps, and chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(5):420-5.
12. Bochenek G, Nizankowska-Mogilnicka E. Aspirin-exacerbated respiratory disease: clinical disease and diagnosis. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2013;33(2):147-61.
13. Stevenson DD. Aspirin sensitivity and desensitization for asthma and sinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(2):155-63.
14. Macy E, Bernstein JA, Castells MC, Gawchik SM, Lee TH, Settipane RA, et al. Aspirin challenge and desensitization for aspirin-exacerbated respiratory disease: a practice paper. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(2):172-4.
15. Cahill KN, Bensko JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D(2): A dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:245-52.
16. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:3-10.
17. Cook KA, Stevenson DD. Current complications and treatment of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10:1305-16.

18. Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma management and Prevent 2017. Disponível no site www.ginasthma.org. Acessado em: 30/06/2017.
19. Walters K, Woessner KM. An overview of nonsteroidal anti-inflammatory drug reactions. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36:625-41.
20. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and nonallergic asthma have distinct phenotypic and genotypic features. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(3):150-60.
21. Andrade MC, Almeida M, Aun MV, Takejima PM, Kalil J, Giavina-Bianchi P, Agondi RC. Frequência de pacientes com DREA e quadro cutâneo associado. *Braz J Allergy Immunol*. 2015;3(4):123.
22. White AA, Stevenson DD. Aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013; 33:211-22.
23. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, Strek P, Cmiel A, Gielicz A, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(4):883-90.
24. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. Long-term treatment with aspirin desensitization in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):180-6.
25. Havel M, Ertl L, Braunschweig F, Markmann S, Leunig A, Gamarra F, et al. Sinonasal outcome under aspirin desensitization following functional endoscopic sinus surgery in patients with aspirin triad. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(2):571-8.
26. Cho KS, Soudry E, Psaltis AJ, Nadeau KC, McGhee SA, Nayak JV, et al. Long-term sinonasal outcomes of aspirin desensitization in aspirin exacerbated respiratory disease. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(4):575-81.
27. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):406-10.
28. Ta V, White AA. Survey-defined patient experiences with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):711-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Gabriella Melo Fontes Silva Dias
E-mail: gabriellamfs@gmail.com