



## Doença respiratória exacerbada por aspirina

*Aspirin-exacerbated respiratory disease*

Rosana Câmara Agondi<sup>1</sup>

A doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) se caracteriza pela presença de rinossinusite com polipose nasal recorrente, asma e reação de hipersensibilidade associada à aspirina ou outros anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) inibidores fortes da ciclo-oxigenase (COX)-1.

A DREA está presente em cerca de 7% de todos os asmáticos e representa um fenótipo de doença rinossinusal e asma mais grave. Características que sugerem um diagnóstico de DREA incluem inflamação grave dos seios de face em exames de imagem, recorrência de polipose nasal após procedimento cirúrgico, acentuada anosmia e intolerância ao álcool.

A DREA foi descrita, inicialmente, em 1922 por Widal e colaboradores. Os autores descreveram as características clínicas da DREA, incluindo os sintomas clínicos e reações ocorridas durante as provocações com AINEs. Em 1960, Samter e Beers identificaram e descreveram a mesma doença e acrescentaram o conceito de reação cruzada entre aspirina e outros AINEs. Nessa época, a doença foi chamada de “Intolerância à aspirina” ou “Síndrome de Samter”. Atualmente, essa tríade é conhecida como doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) ou por anti-inflamatórios não esteroidais.

A apresentação clínica da DREA ocorre entre 30 e 40 anos, comumente iniciando-se após um quadro de infecção respiratória viral. Uma hipótese seria que, após um dano imunológico induzido pelo vírus, haveria falha na resposta anti-inflamatória em resolver a infecção, ou que alterações epigenéticas

ocorreriam e que levariam à inflamação irreversível. Outra hipótese seria que, provavelmente, a infecção pelo vírus levaria a outros eventos secundários, como a colonização por *Staphylococcus aureus*, ou outras perturbações no microbioma que poderiam aumentar o ambiente inflamatório. Até 50% dos pacientes com DREA relatam infecção viral precedendo o início do quadro.

A doença evolui com sintomas nasais progressivos, obstrução nasal, anosmia, pansinusite com polipose nasal, também prurido ocular e lacrimejamento. A história de sintomas respiratórios desencadeados por AINEs é fundamental para o diagnóstico, e esses sintomas aparecem 50 a 90 minutos após a ingestão de um inibidor de COX-1. A asma, quando presente, é frequentemente lábil e grave.

Uma questão instiga os médicos: por que os pacientes com DREA mantêm a inflamação nas vias aéreas mesmo com a suspensão dos AINEs? A resposta parece ser que a DREA é uma doença inflamatória, caracterizada por desregulação imune contínua. A inflamação se perpetua devido à sobreposição de comorbidades associadas à inflamação eosinofílica persistente das vias aéreas.

O tratamento considerado mais eficaz para os pacientes com DREA é a dessensibilização com aspirina. A dessensibilização com aspirina consiste na administração progressiva de doses crescentes de aspirina com intervalos de três horas entre uma dose e outra, até que se atinja a dose de 325 mg. Esse procedimento deve ser realizado em ambiente

1. Disciplina de Imunologia Clínica e Alergia, FMUSP.

hospitalar, com equipe médica treinada e material disponível para tratar eventuais reações graves. Após essa etapa, o paciente deve manter o uso diário de aspirina em doses elevadas (1.300 mg/dia) por um período prolongado. A dessensibilização com aspirina é considerada benéfica para a maioria dos pacientes com DREA, mas aproximadamente 15% descontinuam a terapia devido aos efeitos colaterais, e outros 15% não obtêm nenhum benefício. Embora vários anticorpos monoclonais potencialmente benéficos estejam em estudos de fase III para asma e polipose, nenhum foi especificamente liberado para pacientes com DREA.

A DREA se caracteriza pela inflamação eosinofílica das vias aéreas, e cerca de dois terços dos pacientes são atópicos. Entretanto, um terço dos pacientes apresenta história clínica e IgE específica negativas para atopia. Estudos mostram que pacientes com DREA podem apresentar IgE sérica total elevada na ausência de atopia e sem correlação com a eosinofilia. Outros estudos mostraram que níveis elevados de IgE para superantígenos estafilocócicos nos pacientes com DREA, uma causa potencial de inflamação da mucosa, estavam associados à IgE sérica total, hiper-responsividade das vias aéreas, ativação de eosinófilos e sintomas clínicos mais graves. Os autores argumentaram que a doença alérgica

pode ser uma comorbidade na DREA, agravando a inflamação brônquica, e deve ser tratada como tal. Até o momento, não há evidências de que a atopia influencie o risco de desenvolvimento de DREA. Andrade MC e colaboradores<sup>5</sup>, neste número, avaliaram o fenótipo dos pacientes com DREA atópicos ou não atópicos. Os autores observaram que os pacientes com DREA atópicos apresentaram início dos sintomas respiratórios mais precoce do que os não atópicos, como também, hipersensibilidade a um número maior de AINEs.

### Referências

1. Stevenson DD, White AA. Clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36:643-55.
2. Yoo H-S, Shin Y-S, Liu LN, Kim M-A, Park H-S. Clinical significance of immunoglobulin E responses to staphylococcal superantigens in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;162:340-5.
3. Rodríguez-Jiménez JC, Moreno-Paz FJ, Terán LM, Guaní-Guerra E. Aspirin exacerbated respiratory disease: Current topics and trends. *Respir Med*. 2018;135:62-75.
4. Woessner KM. Update on aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(1):2.
5. Andrade MC, Pacheco RR, Almeida M, Takejima P, Aun MV, Kalil J, et al. Avaliação do fenótipo atópico nos pacientes com DREA. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2018;2(2):253-7.