



# Avaliação do fenótipo atópico nos pacientes com DREA

## *Evaluation of atopic phenotype in patients with DREA*

Mayra Coutinho Andrade<sup>1</sup>, Rosilane dos Reis Pacheco<sup>1</sup>, Mila Almeida<sup>1</sup>, Priscila Takejima<sup>1</sup>,  
Marcelo Vivolo Aun<sup>1</sup>, Jorge Kalil, Pedro Giavina-Bianchi<sup>1</sup>, Rosana Câmara Agondi<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios (DREA) é uma síndrome bem caracterizada, composta por asma, polipose nasal e intolerância a aspirina e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Apesar de já bem definida, há uma heterogeneidade entre a população de pacientes com diagnóstico de DREA. O objetivo desse trabalho foi avaliar o fenótipo atópico nos pacientes com DREA. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo com pacientes com DREA acompanhados em um serviço terciário. Esses pacientes foram classificados em dois grupos: atópicos e não atópicos. Foram avaliados também dados como gravidade da asma, AINEs envolvidos na reação, e IgE sérica total. **Resultados:** Foram analisados 70 pacientes, destes 55 (78,6%) eram mulheres. A média de idade era de 54 anos. Do total de pacientes, 32 (45,7%) eram atópicos. Os pacientes atópicos apresentavam média de início de asma mais precoce (22 anos) e maior tempo de doença (31 anos) do que os não atópicos. A média de IgE sérica total era maior nos atópicos (742,1 UI/mL). No grupo dos pacientes com DREA e atopia, a pesquisa de IgE sérica específica mostrou-se positiva para os ácaros em 90,6% dos pacientes. A maioria dos pacientes atópicos (71%) relatava reação a múltiplos AINEs. Os principais medicamentos relacionados às exacerbações respiratórias nos pacientes com DREA foram: AAS em 72,1% dos casos; dipirona em 61,8%; diclofenaco em 45,6%; e cetoprofeno e ibuprofeno em 27,9% dos casos cada um. **Conclusões:** Existem diferenças entre os pacientes com DREA conforme a presença ou não de atopia. Os atópicos apresentam início de sintomas mais precoce, maior tempo de duração de asma, necessitam de mais medicação para controle e apresentam hipersensibilidade a um número maior de AINEs, sendo que o principal medicamento causador de sintomas também varia entre os dois grupos.

**Descritores:** Asma, aspirina, asma induzida por aspirina, anti-inflamatórios não esteroides.

### ABSTRACT

**Introduction:** Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) is a well characterized syndrome in which asthma, nasal polyposis, and intolerance to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) coexist. Even though it is well defined, the population of patients diagnosed with AERD is very heterogeneous. The aim of this study was to evaluate atopic phenotype in patients with AERD. **Methods:** A retrospective study was performed with patients with AERD followed at a tertiary hospital. These patients were classified into two groups: atopic and non-atopic. Clinical characteristics and data such as asthma severity, NSAIDs involved in the reaction and total serum IgE were also evaluated. **Results:** Seventy patients were analyzed, of which 55 (78.6%) were women. Mean age was 54 years. Of the total sample, 32 (45.7%) were atopic. Atopic patients had a lower mean age at the onset of asthma (22 years) and presented a longer mean disease duration (31 years) than non-atopic patients. Mean total serum IgE was higher in atopic patients (742.1 IU/ mL). In the group with AERD and atopy, the specific serum IgE test was positive for mites in 90.6% of the patients. Most atopic patients (71%) reported reaction to multiple NSAIDs. The main drugs related to respiratory exacerbations in patients with AERD were: aspirin in 72.1% of cases; dipyrone in 61.8%; diclofenac in 45.6%; ketoprofen and ibuprofen in 27.9% each. **Conclusions:** There are differences between patients with AERD according to the presence or absence of atopy. Atopic patients have an earlier onset of symptoms and a longer duration of asthma, they require more medication to control the condition and are hypersensitive to a greater number of NSAIDs; the drug that most commonly triggered symptoms also differed between the two groups.

**Keywords:** Asthma, aspirin, aspirin-induced asthma, anti-inflammatory agents.

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

Submetido em: 02/05/2018, aceito em: 28/05/2018.

Arq Asma Alerg Imunol. 2018;2(2):253-7.

## Introdução

A doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios (DREA) é uma síndrome bem caracterizada, complexa, na qual há inflamação eosinofílica crônica do trato respiratório que se perpetua mesmo na ausência de exposição a anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs)<sup>1,2</sup>. Inicialmente descrita por Widal et al. em 1922<sup>3</sup>, ficou mais conhecida como tríade de Samter, composta por asma, polipose nasal e intolerância a aspirina e AINEs<sup>4,5</sup>.

Geralmente, os pacientes com DREA apresentam rinossinusite crônica, comumente mais grave e complicada com polipose nasal recorrente. O aparecimento da asma costuma suceder o quadro de rinossinusite e, em cerca de 50% dos pacientes, a asma é mais grave, muitas vezes, corticodependente e com uma menor função pulmonar<sup>6</sup>. Os indivíduos acometidos apresentam maior morbidade, com mais busca a unidades de emergência, hospitalizações e uso de corticosteroides do que os pacientes que toleram AINEs<sup>7</sup>.

O uso de qualquer medicação que iniba a ciclooxigenase-1 (COX-1) desencadeia sintomas respiratórios, como obstrução brônquica, dispneia, congestão nasal e rinorreia<sup>6</sup>. Os sintomas, caracteristicamente, aparecem entre 30 minutos e 1 hora após a administração do medicamento, embora possa ocorrer em até 3 horas após a ingestão<sup>1</sup>.

A prevalência de DREA é de 7% nos adultos com asma, e chega a 15% naqueles com asma grave<sup>5</sup>. DREA é incomum na infância, e habitualmente surge entre 20 e 40 anos de idade. Muitos pacientes frequentemente descrevem o início do quadro como um resfriado que nunca melhora, inicialmente com sintomas obstrutivos nasais e que evoluem para o surgimento de sintomas de trato respiratório inferior<sup>8</sup>.

Os pacientes com DREA podem também apresentar atopia, como já demonstrado em diferentes trabalhos e bastante estudado por vários grupos, como o de Sánchez-Borges et al.<sup>8-12</sup>. Bochenek G et al. analisaram um grupo de 201 pacientes com hipersensibilidade a AINEs e encontraram *prick test* positivo para alérgenos ambientais em 52,2% dos pacientes<sup>13</sup>.

Apesar de já bem definida, há uma heterogeneidade entre a população de pacientes com diagnóstico de DREA porque a apresentação clínica e a gravidade dos sintomas podem variar bastante<sup>6</sup>. Este fato pode interferir na qualidade de vida dos acometidos e influenciar na resposta ao tratamento. Alguns trabalhos

já foram realizados na tentativa de subclassificar os pacientes com DREA, de acordo com diferentes critérios<sup>13</sup>. Conhecer a fundo as diferenças dessa população é importante para uma medicina mais precisa.

O objetivo desse trabalho foi avaliar o fenótipo atópico nos pacientes com DREA.

## Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo com pacientes com diagnóstico de DREA acompanhados no Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Todos os pacientes selecionados para compor o grupo estudado eram adultos (idade maior que 18 anos), e apresentavam asma, conforme os critérios internacionais da *Global Initiative for Asthma* (GINA 2016); pólipos nasais, confirmados ou por tomografia de seios da face ou por nasofibrolaringoscopia; e relato de exacerbação dos sintomas respiratórios após uso de AINEs.

Esses pacientes foram classificados em dois grupos: atópicos e não atópicos. O critério para inclusão em cada grupo foi a positividade para imunoglobulina (Ig) E específica sérica (ImmunoCAP®) e/ou *prick test* para aeroalérgenos. Pacientes com resultado positivo foram incluídos no grupo atópicos, e os com resultados negativos foram incluídos no grupo não atópicos. Foram avaliados também dados como gravidade da asma, AINEs envolvidos na reação, e IgE sérica total.

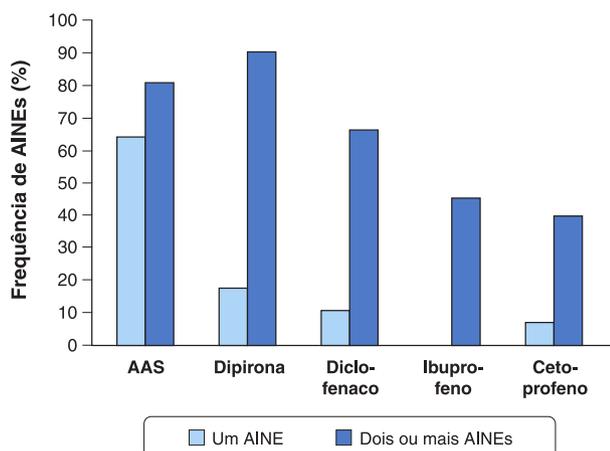
## Resultados

Foram analisados 70 pacientes, destes 55 (78,6%) eram mulheres. A média de idade era de 54 anos. Do total de pacientes, 32 (45,7%) eram atópicos. Todos os pacientes apresentavam história de hipersensibilidade aos AINEs, sendo que 40% destes pacientes referiam sintomas respiratórios com um único AINE, porém, em mais de uma ocasião, e os demais pacientes (60%) apresentavam hipersensibilidade com 2 a 5 AINEs diferentes.

Os principais medicamentos relacionados às exacerbações respiratórias nos pacientes com DREA foram AAS em 72,1% dos casos, seguido de dipirona em 61,8%, diclofenaco em 45,6%, e Cetoprofeno e Ibuprofeno em 27,9% cada um. Entretanto, quando a avaliação foi relacionada ao número de AINEs envolvidos com os sintomas respiratórios, no grupo

que associava a um único AINE (em mais de uma ocasião), o AAS foi o mais prevalente, sendo relatado como único desencadeante por 64,3% dos pacientes, sendo que a dipirona foi referida por 17,9% deles.

No grupo de pacientes com DREA que referiam crises de broncoespasmo desencadeadas por mais de um AINE, o medicamento mais frequentemente relacionado era a dipirona (90,5% das vezes), seguido por AAS (81% das vezes). A frequência de AINES envolvidos nas exacerbações respiratórias está demonstrada na Figura 1.



**Figura 1**

Frequência de AINES associados às exacerbações respiratórias nos pacientes com DREA, conforme o número de AINES (um único ou vários AINES)

Os pacientes atópicos apresentavam média de início de asma mais precoce (22 anos) e maior tempo de doença (31 anos) do que os não atópicos, que tinham idade média de início de 36 anos e média de tempo de doença de 22 anos. Os dados demográficos dos grupos atópicos e não atópicos estão na Tabela 1.

**Tabela 1**

Dados demográficos dos pacientes com DREA classificados conforme a presença de atopia

Dados demográficos	Atópicos	Não atópicos	p
Sexo feminino (%)	75,0	81,6	NS
Idade atual (anos ± DP)	52,7(14,6)	57,4 (13,8)	NS
Idade de início da asma (anos ± DP)	23,2 (15,8)	36,2 (16,4)	< 0,01
Tempo de asma (anos ± DP)	29,5 (14,7)	21,1 (14,0)	< 0,05

DP = desvio padrão, NS = não significante.

A maioria dos pacientes com DREA apresentavam asma grave (ou *step 4* de tratamento para asma pela GINA), sendo que 71,1% dos pacientes não atópicos e 78,1% dos pacientes atópicos estavam em uso de corticoide inalado (budesonida inalada ou correspondente acima de 800 µg/dia associado a um broncodilatador de longa duração).

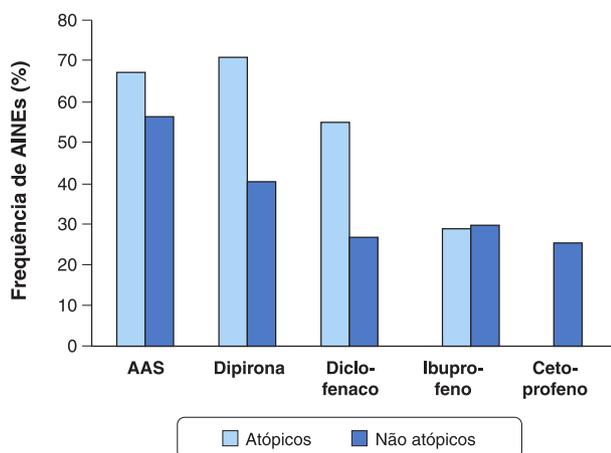
A média de IgE sérica total era maior nos atópicos (742,1 UI/mL) do que nos sem atopia (222,9 UI/mL),  $p < 0,05$ . No grupo dos pacientes com DREA e atopia, a pesquisa de IgE sérica específica mostrou-se positiva para os ácaros em 90,6% dos pacientes, seguido de 25% para os alérgenos de epitélio de animais, 18,8% para fungos, e 12,5% para baratas.

Em relação aos AINES associados às exacerbações respiratórias nos pacientes com DREA conforme a presença ou não de atopia, no grupo dos atópicos, os principais medicamentos referidos pelos pacientes foram dipirona (71,0%) e AAS (67,7%). No grupo dos não atópicos, o AAS (56,8%) foi o principal AINEs, seguido pela dipirona (40,5% das vezes) (Figura 2).

Outro dado interessante foi que a maioria dos pacientes atópicos (71%) relatava reação a múltiplos AINES, enquanto no grupo sem atopia, a reação a múltiplos AINES estava presente em porcentagem menor de pacientes (54%).

## Discussão

Nesse estudo, assim como na grande maioria dos trabalhos sobre DREA, há predomínio do sexo feminino entre os acometidos<sup>1,9,13</sup>. As mulheres apresentam início mais precoce dos sintomas, e evoluem para quadros mais graves que os homens. Uma explicação para o fato seria que hormônios sexuais poderiam afetar a resposta imune e os mecanismos reparatórios<sup>9</sup>.



**Figura 2**

Frequência de AINEs associados às exacerbações respiratórias nos pacientes com DREA, conforme a presença de atopia ou não

Normalmente os sintomas de DREA surgem entre 3ª e 4ª décadas de vida. Entretanto, neste estudo, quando classificamos os pacientes conforme a presença de atopia, observamos que a idade de início da asma foi mais precoce nos pacientes atópicos, com uma diferença maior do que 10 anos entre eles e os não atópicos. Este dado é compatível com os dados observados na literatura<sup>8,9</sup>.

Os pacientes com DREA podem apresentar doença respiratória atópica concomitante, o que predispõe a um início do quadro mais precoce. No nosso estudo, observamos uma frequência de 45,7% de pacientes atópicos, conforme a presença de IgE específica para aeroalérgenos, sendo o ácaro o aeroalérgeno mais prevalente (90,6%). Em uma revisão com 103 pacientes com DREA da Alemanha e Polónia, 34% apresentavam *prick test* positivo para aeroalérgenos, e níveis de IgE > 100 UI/mL em 46% dos pacientes<sup>9</sup>.

Como tipicamente os pacientes com DREA têm um quadro de asma mais grave, com menores valores espirométricos, mais visitas a emergências e maior taxa de hospitalização quando comparados com asmáticos que não reagem a AINEs, eles acabam necessitando de altas doses de corticoides inalados<sup>6,14-16</sup>. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes com DREA (71,4%) apresentava asma grave, sendo discretamente mais frequente no grupo de pacientes atópicos, provavelmente, devido a um quadro de asma de maior duração<sup>6</sup>.

Os medicamentos mais envolvidos nas reações (aspirina, dipirona, diclofenaco), no nosso estudo, fo-

ram os mesmos já relatados em estudos realizados no Brasil, na América Latina e na Europa. O ibuprofeno não foi uma causa frequente, e uma possível explicação é o fato de este medicamento ter sido introduzido mais tardiamente em nosso país, mostrando possíveis diferenças regionais<sup>9,17,18</sup>.

Outro dado interessante encontrado foi o de que muitos pacientes apresentavam reação a um único AINE, porém, em mais de uma ocasião. Entretanto, uma parcela dos pacientes apresentava reação a múltiplos AINEs, com média de 2,3 AINEs (variando de 2 a 5 AINEs) por paciente. Ou seja, eles experimentavam sintomas respiratórios desconfortáveis, e mesmo assim, utilizavam outro anti-inflamatório, se colocando por diversas vezes em situação de risco. Berges-Gimeno et al.<sup>8</sup> encontraram dados semelhantes, e a maioria dos seus pacientes relatava que não havia sido orientado quanto a necessidade da suspensão dos todos os AINEs inibidores fortes de COX-1. Em nosso estudo, foi observado, ainda, que o grupo dos atópicos apresentava mais reação a múltiplos AINEs que o dos não atópicos. A atopia pode estar relacionada a essa maior proporção de hipersensibilidade aos AINEs<sup>8-12,17</sup>.

Concluimos, portanto, que existem diferenças entre os pacientes com DREA conforme a presença de atopia concomitante ou não. Os atópicos apresentam início de sintomas mais precoce, maior tempo de duração de asma, necessitam de mais medicação para controle dos sintomas e apresentam hipersensibilidade a um número maior de AINEs, sendo a dipirona o mais envolvido nas reações. No grupo dos não atópicos, o AAS é o principal medicamento relacionado às exacerbações respiratórias.

## Referências

1. Woessner KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(2):1-9.
2. Cahill KN, Boyce JA. Aspirin-exacerbated respiratory disease: Mediators and mechanisms of a clinical disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):764-6.
3. Widall MF, Abrami P, Lermeyez J. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med.* 1922;30:189-92.
4. Samter M, Beers RF. Concerning the nature of the intolerance to aspirin. *J Allergy.* 1967;40:281-93.
5. 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(3):676-81.
6. Stevens W, Buchheit W, Cahill KN. Aspirin-exacerbated diseases: advances in asthma with nasal polyposis, urticaria, angioedema, and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:69.

7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2016. Disponível em: <http://www.ginasthma.org/>.
  8. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:474-8.
  9. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432-6.
  10. Sánchez-Borges M, Fernández-Caldas E, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Mite-induced inflammation: more than allergy. *Allergy & Rhinology.* 2012;3:e25-e29.
  11. Sánchez-Borges M, Acevedo N, Caraballo L, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. Increased total and mite-specific IgE in patients with aspirin-induced urticaria and angioedema. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2010; 20:139-45.
  12. Sánchez-Borges, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, González-Aveledo L. Aspirin-exacerbated cutaneous disease (AECD) is a distinct subphenotype of chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(4):698-701.
  13. Bochenek G, Kuschill-Dziurda J, Szafraniec K, Plutecka H, Szczeklik A, Nizankowska-Mogilnicka E. Certain subphenotypes of aspirin-exacerbated respiratory disease distinguished by latent class analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):98-103.
  14. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):970-5.
  15. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy.* 2015;70(7):828-35.
  16. Bochenek G, Szafraniec K, Kuschill-Dziurda J, Nizankowska-Mogilnicka E. Factors associated with asthma control in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Respir Med.* 2015;109(5):588-95.
  17. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, Kalil J, Motta AA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(4):414-20.
  18. Jares EJ, Baena-Cagnani CE, Sánchez-Borges M, Ensina LFC, Arias-Cruz A, Gómez M, et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Latin American Countries. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(5):780-8.
  19. Stevenson DD, Szczeklik A. Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(4):773-88.
  20. Doña I, Blanca-López N, Cornejo-García JA, et al. Characteristics of subjects experiencing hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs: patterns of response. *Clin Exp Allergy.* 2010;41:86-95.
  21. Ayuso P, Blanca-Lopez N, Doña I, Torres MJ, R. Guéant-Rodríguez M, Canto G. Advanced phenotyping in hypersensitivity drug reactions to NSAIDs. *Clin Exp Allergy.* 2013;43:1097-109.
  22. 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. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology.* 2008;100:420-5.
- 
- Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.
- Correspondência:  
Mayra Coutinho Andrade  
E-mail: [mayracoutinho@gmail.com](mailto:mayracoutinho@gmail.com)