



Asma induzida por Aspirina

Aspirin-induced Asthma

Sérgio D. Dortas Junior¹, Gisele Viana Pires²

Resumo

Asma induzida por aspirina (AIA) é doença comum e freqüentemente subdiagnosticada. Aproximadamente 20% da população asmática é sensível à aspirina e a outros antiinflamatórios não hormonais (AINEs) e apresentam a tríade de rinosinusite com pólipos nasais, asma e hipersensibilidade à aspirina. A patogênese da AIA está associada às vias do metabolismo do ácido araquidônico: a via da lipo-oxigenase (LO) e a via da ciclo-oxigenase (COX). Ao inibir a via da ciclo-oxigenase (COX), a aspirina desvia os metabólitos do ácido araquidônico para a via da LO. Isso leva à queda nos níveis de prostaglandina E₂, associado ao aumento da síntese de leucotrienos cisteínicos (Cys-LTs). Os anti-leucotrienos são eficazes em bloquear a broncoconstrição provocada pela aspirina e são utilizados no tratamento desta condição. A dessensibilização tem papel importante no manejo da AIA, principalmente em pacientes que necessitam de profilaxia para doenças tromboembólicas, infarto agudo do miocárdio, e AVE. Esta revisão tem por objetivo dissertar sobre alguns aspectos atuais desta doença.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(4):161-166 asma, ácido acetil-salicílico, antiinflamatórios não esteroides, ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase

Abstract

Aspirin-induced asthma (AIA) is a common and often underdiagnosed disease. Up to 20% of the asthmatic population is sensitive to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and present with a triad of rhinosinusitis with nasal polyposis, asthma and aspirin hypersensitivity. The pathogenesis of AIA is associated with the arachidonic acid metabolism pathways: the lipo-oxygenase (LO) and the cyclo-oxygenase (COX) pathways. By inhibiting the COX pathway, aspirin diverts arachidonic acid metabolites to the LO pathway. This leads to a decrease in the levels of prostaglandins (PG) E₂, along with an increase in the synthesis of cysteinyl leukotrienes (Cys-LTs). LT-modifying drugs are effective in blocking the bronchoconstriction provoked by aspirin and are used in the treatment of this condition. Aspirin desensitization has a role in the management of AIA, especially in patients who need prophylaxis from thromboembolic diseases, myocardial infarction, and stroke. This review has the objective of reporting some actual aspects of this syndrome.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2006; 29(4): 161-166 asthma, acetyl-salicylic acid, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase, lipo-oxygenase.

1. Aperfeiçoamento em Imunologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Estagiário do Serviço de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ);
2. Doutora em Pneumologia e Professora Adjunta da Faculdade de Medicina UFRJ, - Serviço de Imunologia Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF - UFRJ)

Artigo submetido em 01.05.2006, aceito em 21.06.2006.

Introdução

Está na Bíblia, em Levítico: as folhas e galhos do salgueiro que nasce nos riachos são medicinais. Há 2400 anos, Hipócrates já recomendava folhas de salgueiro para doenças e trabalho de parto. Hoje em dia, a aspirina é, sem sombra de dúvida, o medicamento mais popular e o maior sucesso comercial de todos os tempos.

Para livrar seu pai do intenso sofrimento provocado por uma artrite crônica, Felix Hoffmann, um químico alemão, sintetizou o ácido acetilsalicílico há mais de cem anos. Estas foram as anotações do seu caderno: "Uma mistura preparada com 50 partes de ácido salicílico e 75 partes de ani-

drido acético é aquecida por cerca de duas horas a cerca de 50° C num balão de refluxo. Um líquido claro é obtido, do qual, quando resfriado, é extraída uma massa cristalina, que é o ácido acetilsalicílico (AAS). O excesso de anidrido acético é extraído por pressão e o ácido acetilsalicílico é re-cristalizado em clorofórmio seco."

O AAS apresenta também propriedade antipirética e antiagregante plaquetária. Esta sua atividade torna-o medicamento de escolha na profilaxia dos ataques isquêmicos transitórios, tromboembolismo e na insuficiência coronária para reduzir o risco de morbidade e mortalidade.

O AAS como todas as drogas têm a possibilidade de suscitar reações adversas previsíveis e imprevisíveis, neste último grupo encontram-se as reações de hipersensibilidade, idiosincrasia e intolerância.

A intolerância à aspirina e aos antiinflamatórios não hormonais (AINEs) foi dividida, baseada em aspectos clínicos, nos seguintes grupos principais¹:

Tipo A - asma e/ou rinite.

Tipo B - urticária e/ou angioedema.

Tipo C - combinação dos tipos A e B.

Este trabalho trata-se de revisão bibliográfica que aborda, principalmente, os aspectos patogênicos e terapêuticos referentes ao tipo A da classificação acima descrita.

Definição

As reações adversas respiratórias desencadeadas pelo uso de AAS e AINEs podem receber diferentes denominações. Acredita-se que o termo *doença respiratória exacerbada pela aspirina*² seja a melhor descrição para a doença inflamatória contínua e agressiva das vias aéreas, associada às exacerbações das crises de asma e rinite, após a ingestão de AAS e AINEs. Entretanto, esta condição é mais comumente conhecida como *asma induzida por aspirina* (AIA), *a tríade da aspirina*, *sensibilidade à aspirina*, ou *asma intolerante à aspirina*.

Neste trabalho optou-se pela utilização da nomenclatura *asma induzida por aspirina* devido à sua maior aceitação na prática clínica.

Epidemiologia

Jenkins et al por avaliação de diversos bancos de dados, verificaram que a incidência de AIA em adultos é de 21% (95% com intervalo de confiança de 14% a 29%), desconhecendo se o paciente tinha história de AIA ou fatores de risco para a doença³. A prevalência de AIA varia de acordo com o método utilizado. Se considerarmos apenas a história, a prevalência é de 3% a 5%⁴. E, neste estudo, aproximadamente metade (57/113) dos que apresentaram reações positivas, o fizeram em baixas doses (≤ 80 mg), indicando alta sensibilidade ao AAS³.

Outro estudo realizado no sul da Finlândia com 4300 adultos demonstrou que a prevalência de intolerância ao AAS capaz de causar dispnéia ou crises de asma foi de 1,2%, sendo maior em pacientes com diagnóstico de asma do que em não asmáticos (8,8% vs 0,8%)⁵.

Pesquisadores poloneses verificaram que entre 12.971 adultos de todo o país a prevalência de AIA relatada foi de 0,6% na população em geral e, 4,3% nos pacientes com diagnóstico de asma⁶.

Na cidade de Perth, na Austrália Ocidental, foi utilizada amostra de 516 asmáticos, os quais foram avaliados em comparação com 1298 indivíduos escolhidos de forma aleatória. A prevalência dos sintomas respiratórios desencadeados por AAS/AINEs foi de 10% a 11% entre os do grupo de asmáticos e de 2,5% no grupo escolhido aleatoriamente⁷.

Em pacientes com história de asma e pólipos nasais, a prevalência da sensibilidade à aspirina aumenta para aproximadamente 30%⁸. E o sexo feminino predomina sobre o masculino 2,5 vezes⁹.

Com relação à faixa etária, a asma induzida por aspirina era considerada situação rara em crianças. E, apesar de ser menos comum que em adultos, a prevalência está em torno de 5% (0% a 14%) quando as crianças são submetidas ao teste de provocação oral¹⁰⁻¹².

Aspectos clínicos

A AIA é uma doença inflamatória da mucosa respiratória que ocorre após a ingestão de aspirina e da maioria dos AINEs⁹.

Em 1922, Fernand Widal descreveu uma tríade caracterizada por rinosinusite com pólipos nasais, asma e sensibilidade à aspirina. Posteriormente, em 1968, popularizada por trabalhos de Samter e Beers, recebeu a denominação de Tríade de Samter.

Nas últimas décadas, observou-se melhor a história natural desta síndrome como também a evolução destes pacientes. Relevante avaliação foi realizada em 500 pacientes de dez países europeus com diagnóstico de AIA confirmado por teste de provocação com aspirina⁷.

Aproximadamente 30% dos pacientes desenvolvem pólipos nasais antes do diagnóstico da asma, entretanto, me-

nos de 10% dos diagnósticos de asma e pólipos nasais são feitos simultaneamente. Uma vez estabelecida a sensibilidade ao AAS, esta será irreversível^{14,15}.

Sintomas nasais como congestão nasal crônica, anosmia, e rinorréia são freqüentes nos indivíduos que apresentam asma por AAS¹³.

Os sintomas podem surgir após dez anos de idade, com um pico em torno dos 30 anos. No sexo feminino, o início do quadro é mais precoce (cerca de ± 3 anos), com progressão mais rápida para asma grave¹⁴.

Devido a elevada prevalência e intensidade das crises de AIA, os pacientes são atendidos em serviços de emergência e internados mais freqüentemente¹⁸. A exacerbação aguda da asma ocorre num período de duas a três horas, após a ingestão de AAS ou AINEs, acompanhado de rinorréia, irritação conjuntival, edema periorbitário, e, às vezes, rubor em face e pescoço, dor abdominal e graus menores de urticária. Cinquenta por cento dos pacientes têm asma corticodependente crônica e grave, 30% têm asma moderada que responde aos corticosteróides inalatórios, e os 20% restantes apresentam asma leve e intermitente¹⁶. Em amostra de 145 pacientes que necessitaram de intubação por asma, 25% tinham sensibilidade à aspirina, o que sugere que este grupo possui asma mais grave. A ingestão de aspirina não foi, necessariamente, a causa da reação que requereu ventilação mecânica, demonstrando que estes doentes apresentam doença instável apesar de evitarem a droga. Postula-se que infecções virais deflagrem e/ou exacerbem a doença.

Pacientes com asma induzida por AAS freqüentemente apresentam concomitantemente rinosinusite perene e polipose nasal. A recidiva de pólipos nasais em pacientes com AIA, após a cirurgia, é menor que em doentes com pólipos de outras etiologias.

Patogenia

A asma é doença inflamatória crônica caracterizada pela descamação do epitélio das vias aéreas, fibrose da membrana basal, hipertrofia da musculatura lisa das vias aéreas, hipersecreção de muco, inflamação multicelular envolvendo a ativação de mastócitos, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, basófilos, e linfócitos. Nesta situação de inflamação contínua, a exposição à aspirina, em um determinado grupo de asmáticos, parece acentuar o processo inflamatório, levando a episódios de exacerbação da asma¹.

Embora as manifestações clínicas precipitadas pela aspirina nesse grupo sejam sugestivas de uma reação de hipersensibilidade imediata, numerosas tentativas de demonstrar a presença de anticorpos contra a aspirina ou aos seus derivados foram malsucedidas¹⁷. Além disso, em pacientes com AIA, as crises de asma podem ser precipitadas não apenas pela aspirina, mas também por outros AINEs com estruturas químicas distintas, fato este que torna a reação cruzada improvável¹⁸. Com o passar dos anos, a importância do metabolismo do ácido araquidônico na patogenia da AIA tornou-se evidente.

Teoria da Ciclo-oxigenase

A teoria da ciclo-oxigenase (COX) determina que o desencadeamento da crise de asma pelo uso de AAS e AINEs não se baseia nas reações antígeno-anticorpo, mas sim na ação farmacológica das drogas.

O metabolismo do ácido araquidônico pela via da ciclo-oxigenase leva à produção de prostanoídes. As células inflamatórias das vias aéreas produzem tanto prostanoídes pró-inflamatórios como a PGD₂ e a PGF_{2 α} , quanto antiinflamatórios como a PGE₂.

As duas principais enzimas desta via são a COX-1, uma enzima que é expressa constitutivamente na mucosa respiratória, e COX-2, uma enzima que é estimulada por sinais

pró-inflamatórios. Recentemente, outras enzimas COX, incluindo a COX-3 foi descrita, mas o seu papel na sensibilidade à aspirina ainda não está bem determinado. A COX-3 parece ser inibida pelo paracetamol. Baixas doses de AAS, indometacina e piroxicam desencadeiam crises de asma em indivíduos sensíveis e inibem tanto a COX-1 quanto a COX-2, porém são inibidores mais potentes da COX-1.

Resultados de estudos de biópsias brônquicas não demonstram diferenças na expressão de COX-1 ou COX-2 entre indivíduos com ou sem AIA¹⁹. Os resultados da provocação brônquica com AAS em pacientes com AIA e asma tolerante à aspirina (ATA) não demonstrou mudanças nos níveis de PGD₂, PGF_{2α}, e PGF₂ no grupo com AIA, mas demonstrou queda significativa nos níveis do grupo com ATA, que atuaram como grupo controle. Os níveis de PGE₂ e tromboxano B₂ estavam diminuídos em ambos os grupos²⁰.

O evento inicial da AIA parece ser a interrupção da síntese de PGE₂ (Fig. 1). Esta prostaglandina tem efeitos regulatórios importantes sobre o sistema inflamatório. Ela reduz a síntese de leucotrienos por inibir a enzima 5-lipoxygenase (5-LO), a transmissão colinérgica, impede a liberação de mediadores por mastócitos, e previne a broncoconstrição provocada pela aspirina⁹, portanto, é possível que a PGE₂ aja como freio para as respostas inflamatórias.

As evidências de que a via da COX está envolvida nas reações respiratórias de indivíduos sensíveis à aspirina incluem:

- Todos os AINEs com atividade inibitória sobre a COX-1 produzem reação à aspirina em pessoas sensíveis²¹
- Existe correlação entre a potência de inibição da COX-1 e a potência para induzir o broncoespasmo¹⁸

- AINEs que não possuem atividade inibitória sobre a COX-1 não produzem reação²¹
- A inalação de PGE₂ impede a reatividade à aspirina em pacientes cuja provocação demonstrou serem sensíveis à aspirina²²

Via da Lipooxigenase

Os leucotrienos cisteínicos (Cys-LTs) são uma família de mediadores ácido-gordurosos bioativos que foram originalmente descritos em 1940 como a substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A)²³. Em 1979, a estrutura da SRS-A foi esclarecida e o leucotrieno C₄ foi descrito²⁴, seguido de seus metabólitos ativos, LTD₄ e LTE₄.

Estas substâncias induzem broncoconstrição, formação de edema e produção de muco nas vias aéreas, e além do mais, são mediadores da asma. Elas parecem desempenhar papel importante em pacientes sensíveis à aspirina. Esses pacientes apresentam níveis basais elevados de Cys-LTs na urina²⁵ e no ar expirado²⁶ em comparação com pacientes com ATA. Após provocação com aspirina, os níveis de Cys-LTs aumentam significativamente na urina²⁵, escarro, ar expirado e fluido do lavado brônquico²⁰ de pacientes sensíveis à aspirina, porém não em indivíduos normais, ou asmáticos tolerantes à aspirina.

As pessoas que apresentam reação adversa respiratória ao AAS, além de apresentarem níveis elevados de Cys-LTs, são mais sensíveis a esses mediadores. Isso pode ser explicado pela maior expressão do receptor Cys-LT1 na mucosa nasal destes pacientes, comparados a pacientes sem rinossinusite insensível à aspirina ou pólipos nasais.

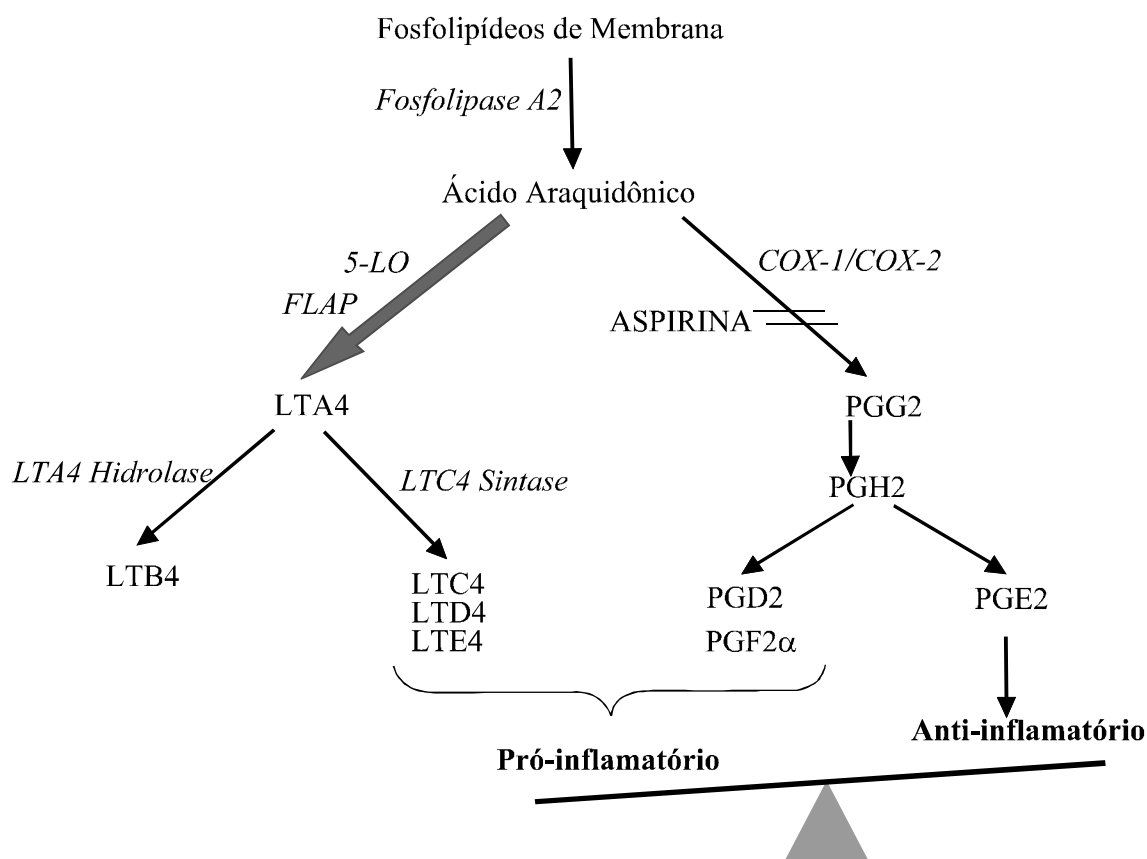


Figura 1 - A aspirina inibe a via da COX e conseqüentemente desvia os metabólitos do ácido araquidônico para a via da LO. Isso também gera redução nos níveis de PGE₂, a PG antiinflamatória. A expressão excessiva de LTC₄ sintase eleva o número de Cys-LTs, desviando o balanço para a inflamação. (Modificado de Babu KS, Salvi SS. Aspirin and Asthma. Chest 2000;118:1470-1476)

O papel dos eosinófilos

A presença de infiltrado eosinofílico na mucosa respiratória parece ser característica relevante na AIA. A expressão de interleucina (IL)-5 nas vias aéreas, bem conhecida por estar envolvida no recrutamento, ativação, maturação e perpetuação da sobrevivência dos eosinófilos, está elevada em pacientes com AIA²⁷.

Na asma induzida, os eosinófilos são a principal fonte de Cys-LTs nas vias respiratórias. A presença de eosinofilia é um achado marcante no sangue e nos pólipos nasais deste pacientes.

Outra hipótese

Em 1995, Serham *et al.* Descobriram uma nova via para a bio-síntese de lipoxinas: a COX-2 acetilada pela aspirina. Esta enzima converte o ácido araquidônico em 15-epi-lipoxinas^{28,29}. Baseado nesses achados, outros autores sugeriram que as reações adversas à aspirina poderiam ser causadas pela formação excessiva de 15-HETE e 15-epi-lipoxinas³⁰.

Genética

Nos brônquios de pacientes com AIA, nos quais a asma é caracterizada pela produção elevada de Cys-LTs, existe uma expressão excessiva de LTC₄ sintase. Este fenômeno pode ser explicado, pelo menos em parte, por um polimorfismo genético do gene da LTC₄ sintase³¹. Esse polimorfismo tem como efeito celular o aumento da taxa de transcrição de eosinófilos e uma alteração na sua indução em resposta a mediadores pró-inflamatórios³².

Diagnóstico

Embora a história clínica do paciente possa levar à suspeita de AIA, o diagnóstico definitivo só pode ser estabelecido, com precisão, após a realização de teste de provocação com aspirina³³. Existem três tipos de testes de provocação: oral, brônquico (inalado), nasal. Consistem na exposição, de doses crescentes de aspirina, nas diferentes vias e medida dos sintomas brônquicos e extra-brônquicos. Ocasionalmente, os testes são associados à medição da excreção urinária de leucotrieno E₄.

O teste de provocação oral foi introduzido no início dos anos 70³⁴. Ele reproduz a exposição natural à droga e pode acarretar sintomas brônquicos, extra-brônquicos e gerais. O teste de provocação adequado é precedido no dia anterior pela administração de cápsulas de placebo a cada 2,5h. Isso se faz necessário para estimar a estabilidade brônquica; não é permitido que os valores da VEF₁ variem para >15% do valor basal. No segundo dia, doses crescentes de aspirina, em progressão geométrica, são administradas ao paciente até que uma dose total cumulativa de 500mg seja atingida. Durante a provocação, provas de função pulmonar (VEF₁) são realizados a cada 30 minutos. Observam-se ainda manifestações de vias aéreas inferiores (broncoespasmos, opressão torácica, sibilância), de vias aéreas superiores (rinorréia, congestão nasal) e manifestações gerais (irritação conjuntival, edema periorbitário, eritema da pele, etc.). O teste é interrompido caso ocorra queda de 20% da VEF₁, ou surgimento de sinais brônquicos importantes, ou se a dose cumulativa máxima é atingida. A dose cumulativa proposta de 500mg de AAS, administrada uma vez por dia, parece ser grande o suficiente para detectar a existência de reação adversa à aspirina.

A segurança é a principal preocupação quando o teste de provocação oral é considerado. Em estudo recente de pacientes submetidos ao teste de provocação com AAS com duração de dois dias, isso foi verificado. Um total de

94 procedimentos em 82 pacientes (incluindo pacientes com asma cortico-dependente) foram realizados num período de três anos, dos quais 44 foram positivos. Doze pacientes necessitaram de internação após o procedimento, quatro para observação após um teste positivo, e oito por motivos sociais ou de distância. Os pacientes com teste positivo que necessitaram de internação, receberam tratamento broncodilatador adicional, porém sem necessidade de outras medidas. Nenhum dos pacientes necessitou de internação em UTI. Este trabalho confirma que a provocação oral com AAS pode ser realizada com segurança nestes pacientes³⁵.

O teste de inalação para o diagnóstico de reação adversa ao AAS foi introduzido em ensaio clínico de Bianco *et al* em 1977³⁶. O protocolo de inalação foi modificado para utilizar doses crescentes de aspirina-lisina (L-ASA), até uma dose cumulativa de 182mg. O teste se inicia com a inalação de soro fisiológico 0.9%. Se o VEF₁ pós uso de salina não cair além de 10% do valor de base, a provocação com L-ASA é iniciada.

As soluções de L-ASA, preparadas pela dissolução de L-ASA cristalina em soro fisiológico 0,9%, são administradas por inalação através de um nebulizador dosimetrado. As doses consecutivas são inaladas a cada 30 minutos e os valores de VEF₁ são medidos 10, 20 e 30 minutos após cada dose. O teste é interrompido quando o VEF₁ apresenta queda > 20% do valor de base após exposição à salina, ou se ocorrerem sintomas extra-brônquicos importantes, assim como quando a dose cumulativa máxima de L-ASA é atingida. Assim como no teste de provocação oral, o teste brônquico deve ser sempre precedido por provocação com placebo no dia anterior. O paciente inala uma solução de lisina e glicina com o mesmo pH e osmolaridade da solução de L-ASA, e da mesma maneira³⁵.

Vale ressaltar que pacientes submetidos aos testes de provocação devem estar clinicamente estáveis e devem ter o VEF₁ de base de pelo menos 70% do valor previsto. Teofilina, broncodilatadores inalatórios, cromonas e agentes antileucotrienos devem ser suspensos por um período adequado antes da realização do teste³⁷.

Em pacientes suspeitos de apresentarem AIA sem remissão, o VEF₁ encontra-se abaixo de 70% do valor previsto. Em outros pacientes o AAS estimula apenas sintomas nasais³⁸. Em ambas as situações, o teste de provocação nasal com L-ASA é uma opção viável.

Este teste foi empregado no final dos anos 80. Bochenek *et al* desenvolveram um teste que utiliza uma dose total de L-ASA de 16mg, instilados bilateralmente nas conchas nasais inferiores³⁹. Os resultados são considerados positivos se:

1. o fluxo nasal reduz mais que 40% em pelo menos uma das narinas quando comparado com o valor basal pós provocação com salina;
2. estas quedas são sustentadas por pelo menos duas medidas rinomanométricas consecutivas; e
3. são acompanhadas por sintomas clínicos.

Em suma, os testes de provocação com aspirina deveriam se tornar um procedimento de rotina diagnóstica em pacientes com suspeita de reações adversas ao AAS e outros AINES.

Tratamento

A asma subjacente deve ser tratada de acordo com os critérios clínicos e laboratoriais conforme descrito no último consenso⁴⁰. As drogas habitualmente empregadas são: corticosteróides inalatórios, β -agonistas de longa duração e, quando necessário, corticosteróide oral.

Atualmente, os anti-leucotienos (anti-LT) estão sendo utilizados para o tratamento de pacientes com AIA⁴¹. Exis-

tem duas classes de anti-LT, os inibidores da 5-LO (zileuton) e os antagonistas específicos do receptor de cysteinyl LT (zafirlucaste, montelucaste, e pranlucaste).

Um estudo duplo-cego, placebo controlado, utilizando o montelucaste foi realizado com pacientes com AIA, que já usavam doses moderadas a altas doses de corticosteróides. O ensaio demonstrou melhora no VEF₁ e no pico de fluxo expiratório, queda no uso de broncodilatadores, menos sintomas e exacerbações da asma, o que sugere que esta droga possui papel importante em alguns pacientes com AIA³⁵.

Alguns casos de Síndrome de Churg-Strauss (CSS) foram relatados com o uso de anti-LT⁴². O mecanismo exato para o desenvolvimento da CSS permanece incerto. Uma possibilidade é da pré-existência da CSS, mascarada pelo uso de corticosteróide para o tratamento de asma moderada ou grave⁴². A outra hipótese é de que existiria uma reação de hipersensibilidade aos anti-LT⁴³.

O uso de PGE₂ inalatório previne o broncoespasmo em asmáticos sensíveis à aspirina⁴⁴, embora, ensaios com o misoprostol, um análogo estável de PGE₂, via oral, não causou melhora nestes pacientes⁴⁵.

Dessensibilização

A dessensibilização pode ser indicada para todos os pacientes sensíveis ao AAS. A utilização de doses crescentes de aspirina durante alguns dias induz ao estado de tolerância que pode ser mantido com uma dose diária de AAS. Um estudo placebo, randomizado, duplo-cego, utilizando 25 pacientes com AIA, demonstrou melhora significativa dos sintomas da rinosinusite, e queda na quantidade de corticosteróide nasal necessária, porém não houve mudança nas medicações para asma, sintomas respiratórios baixos ou da VEF₁.

Pequenas doses crescentes de AAS são ingeridas durante um curso de dois a três dias até que uma dose de 400 a 650mg seja tolerada. A aspirina, então, pode ser administrada diariamente com doses de 100 a 300mg.

Após a dessensibilização, os pacientes devem permanecer utilizando o AAS por, pelo menos, seis a doze meses, freqüentemente indefinidamente. O estado de dessensibilização pode ser mantido após dois a cinco dias após a suspensão da aspirina, portanto, se o paciente deixar de usar a medicação, nova dessensibilização deve ser realizada.⁴⁶

As recomendações para a realização da dessensibilização para AAS são:

- A necessidade do uso de AAS ou AINEs para o tratamento de condições reumatológicas ou trombóticas;
- Polipose nasal recorrente requerendo cirurgias de repetição;
- Pacientes asmáticos que apenas conseguem ficar controlados com altas doses de corticosteróide seja de maneira intermitente ou contínua.

Prevenção

Pacientes com asma/rinite induzidas pela aspirina são recomendados a sempre evitar o uso de medicações contendo AAS e AINEs, inclusive todas os inibidores da COX não seletivos.

Quatro estudos duplo-cegos placebo-controlados sobre provocação com inibidores da COX2 (dois com Celecoxibe e dois com Rofecoxibe) foram realizados em pacientes com AIA confirmada por teste de provocação. Não houve reações positivas nestes trabalhos. Como existem relatos de casos isolados de asma tanto com Celecoxibe quanto com Rofecoxibe algum cuidado deve ser tomado quando utilizar essas drogas⁴⁷⁻⁵⁰.

O Paracetamol é um inibidor fraco da COX1 e inibe a COX3, visto que baixas doses são freqüentemente toleradas por asmáticos sensíveis ao AAS. Trinta e quatro por cento dos pacientes com AIA irão apresentar reação cruzada com paracetamol se utilizarem doses de 1000 mg a 1500 mg segundo uma pesquisa com 50 asmáticos sensíveis à aspirina e 20 asmáticos não sensíveis⁵¹. Conseqüentemente, pacientes com AIA devem ser orientados a não ingerir mais que 1000 mg de paracetamol.

Conclusão

A AIA é entidade clínica de grande relevância, pois aproximadamente 20% dos pacientes asmáticos apresentam reação adversa à aspirina e/ou AINEs.

Considerando-se que a síndrome clínica da asma induzida por aspirina foi descrita há vários anos, existem ainda muitos aspectos a serem elucidados.

Estabelecer o diagnóstico correto é de importância essencial. O teste de provocação com aspirina é o exame mais relevante, porém pode ocasionar diversas reações, inclusive fatais. É um procedimento de baixo custo, não invasivo, mas exige ser realizado em ambiente hospitalar com supervisão por médicos especializados e treinados em reverter eventuais reações.

Referências

1. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and Asthma. *Chest* 2000; 118: 1470-1476
2. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 177-80
3. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Br Med J Online First. Papers*: 1-7
4. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: Advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 913-21
5. Hedman J, Kaprio J, Poussa T, Nieminen MM. Prevalence of asthma, aspirin intolerance, nasal polyposis and chronic obstructive pulmonary disease in a population-based study. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 717-22
6. Kasper L, Sladek K, Duplaga M, Bochenek G, Lebard J, Gladysz U, et al. Prevalence of asthma with aspirin hypersensitivity in the adult population of Poland. *Allergy* 2003
7. Vally H, Taylor ML, Thompson PJ. The prevalence of aspirin-intolerant asthma (AIA) in Australian asthmatic patients. *Thorax* 2002; 57: 569-74
8. Settipane GA, Ghafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6037 patients. *J Allergy Immunol* 1977; 59: 17-21
9. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 5-13
10. Rachelefsky GS, Coulson A, Siegel SC, Stiehm ER. Aspirin intolerance in chronic childhood asthma: detected by oral challenge. *Pediatrics* 1975; 56: 443-8
11. Schuhl JF, Pereyra JG. Oral acetylsalicylic acid (aspirin) challenge in asthmatic children. *Clin Allergy* 1979; 9: 83-8
12. Towns SJ, Mellis CM. Role of acetyl salicylic acid and sodium metabisulfite in chronic childhood asthma. *Pediatrics* 1984; 73: 631-7
13. Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000; 55: 42-44
14. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432
15. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin induced asthma. AIANE Investigators. European network on aspirin induced asthma. *Eur Respir J* 2000; 16: 432-6
16. Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Middleton EJ, Reed CE, Ellis EF, et al, eds. *Allergy principles and practice*. St. Louis, MO: Mosby Year Book, 1998; 1747-1765

17. Schlumberger HD. Drug-induced pseudo-allergic syndrome as exemplified by acetylsalicylic acid intolerance. In: Dukor P, Kallos P, Schlumberger HD, West GB, eds. Pseudo-allergic reactions. Involvement of drugs and chemicals. Basel: Karger, 1980; 125-203
18. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *Br Med J* 1975; 1: 67-9
19. Sousa A, Pfister R, Christie PE, Lane SJ, Nasser SM, Schmitz-Schumann M et al. Enhanced expression of cyclo-oxygenase isoenzyme 2 (COX-2) in asthmatic airways and its cellular distribution in aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1997; 52: 940-5
20. Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1608-14
21. Szczeklik A. The cyclooxygenase theory of aspirin induced asthma. *Eur Respir J* 1990; 3: 588-93
22. Sestini P, Armetti L, Gambaro G, Pieroni MG, Refini RM, Sala A, et al. Inhaled PGE2 prevents aspirin induced bronchospasm and urinary LTE4 excretion in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 153: 573-5
23. Kellaway CH, Trethewie WR. The liberation of a slow reacting smooth muscle-stimulating substance in anaphylaxis. *Q J Med* 1940; 30: 121-45
24. Murphy RC, Hammarstrom S, Samuelsson B. Leukotriene C4: a slow reacting substance for murine mastocytoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 4275-9
25. Smith CM, Hawksworth RJ, Thein FC, Christie PE, Lee TH. Urinary leukotriene E4 in bronchial asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 693-9
26. Antczak A, Monuschi P, Kharetonow S, Gorski P, Barnes PJ. Increased exhaled cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 301-6
27. Sousa AR, Lams BEA, Pfister R, Christie PE, Schmitz M, Lee TH. Expression of interleukin-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aspirin-sensitive and non-aspirin sensitive asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1384-9
28. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 9475-9
29. Serhan CN. Lipoxins and novel aspirin-triggered 15-epi-lipoxins (ATL): a jungle of cell-cell interactions or a therapeutic opportunity? *Prostaglandins* 1997; 53: 107-13
30. Mitchell JA, Belvisi MG. Too many COX (cyclo-oxygenases) spoil the broth: aspirin-sensitive asthma and 5-lipoxygenase. *Thorax* 1997; 52: 933-5
31. Szczeklik A, Sanak M. Genetic Mechanisms in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 142-6
32. Sanak M, Szczeklik A. Genetics of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000; 55: 45-7
33. Bochenek G, Nizankowska E, Szczeklik A. Testing for aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 562-5
34. Szczeklik A, Gryglewski RJ, Czerniawska-Mysik G. Clinical patterns of hypersensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs and their pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 60: 276-84
35. Morwood K, Gillis D, Smith W, Kette F. Aspirin-sensitive asthma. *Intern Med J* 2005; 35: 240-6
36. Bianco S, Robuschi M, Patrigni G. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test. *J Med Sci* 1977; 5: 129-30
37. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlen B, Godard P, Kowalsky ML et al. Oral and inhalation provocation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. Report of the Interasthma Working Group on Standardization of Inhalation Provocation Tests in Aspirin-Induced Asthma. *Allergy* 2001; 56: 899-911
38. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin-sensitive rhinosinusitis/asthma: spectrum of adverse reactions to aspirin. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71: 574-9
39. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 581-6
40. Fritscher CC, Sole D, Rosario N. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma 2002. *Pneumologia* 2002; 28(1)
41. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999; 340: 197-206
42. Rosenwasser LJ. Leukotriene modifiers: new drugs, old and new reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 374-5
43. Wechsler ME, Pauwels R, Drazen JM. Leukotriene modifiers and Churg-Strauss syndrome: adverse effect or response to corticosteroid withdrawal? *Drug Saf* 1999; 21: 241-51
44. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Douпка D, Kumlin M, Sheller J, et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin intolerant subjects tolerate cyclo-oxygenase 2 selective analgetic drug Celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21
45. Wasiaik W, Szmidi M. A six week double blind, placebo controlled, cross over study of the effect of misoprostol in the treatment of aspirin-sensitive asthma. *Thorax* 1999; 54: 900-4
46. Stevenson DD, Hankammer MA, Mathison DA, Christiansen SC, Simon RA. Aspirin desensitization treatment of aspirin-sensitive patients with rhinosinusitis – asthma: long term outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 751-8
47. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The safety of Celecoxib in patients with aspirin-sensitive asthma. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2201-6.
48. Gyllfors P, Bochenek G, Overholt J, Douпка D, Kumlin M, Sheller J et al. Biochemical and clinical evidence that aspirin intolerant subjects tolerate cyclo-oxygenase 2 selective analgetic drug Celecoxib. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1116-21.
49. Stevenson DD, Simon RA. Lack of cross reactivity between Rofecoxib and aspirin-sensitive patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 47-51.
50. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal T, Cistero E et al. NSAID sensitive patients tolerated Rofecoxib. *Allergy* 2002; 57: 1214-15.
51. Settignano RA, Schrank PJ, Simon RA, Mathieson DA, Christiansen SC, Stevenson DD. Prevalence of cross sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 480-5.

Correspondência:

Sérgio Duarte Dortas Junior
 End: Rua Eurico Cruz, 39 ap.604 – Jardim Botânico
 22461-200 - Rio de Janeiro - RJ
 Tel/Fax: 0XX-21-2527.2310
 E-mail: sdortasjr@gmail.com