



Mepolizumabe na doença respiratória exacerbada por aspirina - DREA

Mepolizumab in aspirin-exacerbated respiratory disease - AERD

Mariele Morandin Lopes¹, Claudia Leiko Yonekura Anagusko¹, Fábio Fernandes Morato Castro^{1,2}

RESUMO

Relato de caso que ilustra a eficácia e a segurança do uso do mepolizumabe na doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA). A utilização de anticorpo monoclonal no tratamento desta doença respiratória de difícil tratamento tem possibilitado o controle da inflamação crônica e o maior conhecimento sobre a fisiopatogenia da doença.

Descritores: Anticorpos monoclonais, asma induzida por aspirina, interleucina-5.

ABSTRACT

This case report shows the efficacy and safety of mepolizumab in aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD). The use of monoclonal antibodies in the treatment of this severe disease has provided improved control of chronic inflammation and greater understanding about the pathophysiology of the disease.

Keywords: Monoclonal antibodies, aspirin-induced asthma, interleukin-5.

Introdução

A doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), também chamada de síndrome de Samter¹, é uma doença adquirida caracterizada pela tetrade de asma, polipose nasal, rinosinusite crônica e hipersensibilidade à aspirina (AAS) ou a drogas anti-inflamatórias não esteroidais (AINEs), que são medicamentos inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-1. A prevalência da DREA está estimada em 7% dos adultos com asma, chegando a 8,7% dos pacientes com rinosinusite crônica associada à polipose nasal, e a 14,9% dos indivíduos com asma grave²⁻⁴. A fisiopatologia da DREA envolve uma inflamação eosinofílica da mucosa respiratória, com ativação de mastócitos e liberação de mediadores inflamatórios⁵⁻⁷.

Relato de caso

Paciente do gênero masculino de 40 anos de idade, comerciante, com diagnóstico prévio de asma grave refratária aos tratamentos convencionais, início tardio (há 12 anos), apresentando antecedente de internações hospitalares por asma. Concomitantemente à asma, o paciente passou a apresentar quadro de rinosinusites recorrentes e anosmia. Durante a investigação por otorrinolaringologista, foi diagnosticado com polipose nasal. Paciente evoluiu com quadro recorrente de polipose nasal, sendo necessário realizar polipectomias em 2010, em 2011 e em 2017. No pós-operatório da primeira cirurgia foi prescrito analgésico endovenoso, e o paciente evoluiu com anafilaxia. No episódio, os sintomas foram broncoespasmo associado a

1. Clínica Croce, Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto de Medicina Avançada (IMA-Brasil), Serviço de Alergia e Imunologia Clínica - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 29/05/2019, aceito em: 11/06/2019.

Arq Asma Alerg Imunol. 2019;3(2):199-201.

<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20190033>

urticária difusa minutos após a infusão do medicamento, sendo tratado com adrenalina intramuscular e encaminhado à UTI. Após esse quadro, paciente apresentou novas reações de hipersensibilidade a AINEs: urticária difusa após uso de cetoprofeno oral e congestão nasal e broncoespasmo após uso sublingual de cetorolaco de tometamina. Paciente foi encaminhado ao alergologista, sendo diagnosticada DREA, já que apresentava história clínica sugestiva de asma, rinosinusite, polipose nasal e reação de hipersensibilidade a AINEs. A provocação com aspirina não foi realizada nesse caso devido às recentes reações que o paciente já havia apresentado com outros AINEs.

Os tratamentos clínicos para asma e rinite foram otimizados com doses altas de corticoides inalados associados à broncodilatador de ação prolongada (dipropionato de beclometasona 100 µg + fumarato de formoterol 6 µg, 2 doses, 2 vezes ao dia), além do uso de antileucotrieno (montelucaste 10 mg) e de corticoide tópico nasal (furoato de fluticasona 27,5 µg; 2 puffs/dia). Além disso, foi orientado exclusão de AINEs, sendo liberado uso apenas de paracetamol 750 mg, que tolerava, sem qualquer sintoma. Recentemente, mesmo em uso de medicação adequada e ter realizado três polipectomias, sendo a última em 2017, ainda apresentava recorrência dos sintomas com idas frequentes ao Pronto-Socorro por broncoespasmo e com necessidade recorrente de uso de corticoide sistêmico.

Em sua última consulta antes da opção da utilização de mepolizumabe, o paciente apresentava-se bastante sintomático. A dessensibilização com aspirina poderia ser uma das opções de tratamento, porém, pelo alto risco de anafilaxia e o alto índice de arboviroses do momento, optou-se por um tratamento com mepolizumabe, mais seguro para tratamento da polipose nasal e asma eosinofílica grave. Até o momento, paciente realizou seis aplicações subcutâneas de 100 mg de mepolizumabe, com intervalos mensais. A melhora clínica do paciente foi relevante, com controle dos sintomas de asma, não necessitou de corticosteroides sistêmicos, não apresentou novos episódios de sinusite e com estabilização até o momento dos pólipos nasais presentes e com grande ganho na qualidade de vida. O paciente mantém ainda anosmia e refere congestão nasal cerca de uma vez por semana, mas não apresentou qualquer efeito adverso com o uso do novo medicamento. Apesar de ainda utilizar os medicamentos inalatórios e tópicos para asma e rinite, não houve necessidade

de ida a serviço de emergência nesses últimos seis meses, o que acontecia com frequência antes do tratamento com mepolizumabe.

Discussão

No manejo do paciente com DREA, são realizadas orientações quanto à exclusão de AINEs, e o tratamento farmacológico é realizado de acordo com os consensos de asma e sinusite crônica. Geralmente, o tratamento inclui corticoide inalatório (associado ou não a broncodilatador), corticoide nasal, antileucotrieno e corticoides sistêmicos, quando necessário⁸. Em casos de polipose nasal grave, é indicado tratamento cirúrgico.

Na literatura, a dessensibilização com aspirina está indicada para os pacientes com DREA que apresentam 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^{9,10}. A dessensibilização com AAS é difícil e de alto risco, exige estrutura e materiais adequados, e médico com experiência no atendimento de emergências. O desencadeamento dos sintomas respiratórios, sintomas gastrointestinais e/ou dermatológicos durante o procedimento podem estar presentes, e, nestas situações, muitas vezes incapacita a realização do procedimento^{3,11}.

Recentemente, o mepolizumabe, imunobiológico com diferentes potenciais indicações, foi aprovado em diversos países, inclusive no Brasil, para o tratamento de asma grave eosinofílica. O mepolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo a Interleucina 5 humana (IL-5), com alta afinidade e especificidade. A IL-5 é a principal citocina responsável pelo crescimento e diferenciação, recrutamento, ativação e sobrevivência dos eosinófilos.

Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, publicado no *New England Journal of Medicine* em 2014, avaliou a eficácia e segurança do mepolizumabe em 576 pacientes com asma eosinofílica grave. Foi observada redução de exacerbação da asma em 47% para pacientes recebendo a dose intravenosa do mepolizumabe, e em 53% para pacientes recebendo dose subcutânea. Além disso, os pacientes apresentaram melhora do VEF₁ e melhora nos marcadores de controle da asma, com o *Asthma Control Questionnaire* (ACQ)¹². Em relação ao perfil

de segurança, o mepolizumabe se mostrou seguro, sendo os principais efeitos adversos: nasofaringite, cefaleia e reação no local da aplicação¹¹.

Além da asma eosinofílica grave, essa medicação também foi estudada como opção terapêutica para polipose nasal grave. Um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliou 30 pacientes com polipose nasal grave e observou redução significativa do tamanho do pólipos nasal¹³. Em um estudo recente retrospectivo com 22 pacientes com DREA, os autores observaram melhora da congestão nasal, do olfato e de qualidade de vida com uso de mepolizumabe. Porém, ainda faltam estudos maiores, randomizados, duplo-cego, placebo controlados que estudem o papel de mepolizumabe na DREA¹⁴.

Concluindo, relatamos o caso de um paciente com DREA que obteve controle quase total da doença com o uso de mepolizumabe e sem apresentar efeitos colaterais com uso desse tratamento. Novos estudos devem acontecer para o esclarecimento dos mecanismos fisiopatológicos da DREA e da ação do anti-IL5 sobre essa doença, possibilitando que outros pacientes utilizem um tratamento eficaz e seguro para controle da DREA.

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. Dias GMFS, Assis JP, Andrade MC, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P, et al. Diagnóstico e tratamento da DREA: realidades da prática clínica. *Braz J Allergy Immunol.* 2018;2(1):123-9.
3. 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.
4. 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.
5. Scott DR, White AA. Approach to desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:13-7.
6. Laidlaw TM, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease - New Prime Suspects. *N Engl J Med.* 2016;374:484-8.
7. 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.
8. White AA, Stevenson DD. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13;379(11):1060-70.
9. Woessner, KM. Update on Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17:2.
10. 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.
11. Cahill KN, Bensek JC, Boyce JA, Laidlaw TM. Prostaglandin D(2): A dominant mediator of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:245-52.
12. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald M, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chaney P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371:1198-207.
13. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Nov;128(5):989-95.e1-8.
14. Tuttle KL, Buchheit KM, Laidlaw TM, Cahill KN. A retrospective analysis of mepolizumab in subjects with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):1045-47.

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

Correspondência:
Mariele Morandin Lopes
E-mail: marieleml@hotmail.com